



**T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ANKARA BİLKENT ŞEHİR HASTANESİ ÇOCUK HASTANESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI**

ÇOCUK ENDOKRİN BİLİM DALI

**OBEZ SANTRAL PUBERTE PREKOKS OLGULARINDA
VÜCUT KİTLE İNDEKSİNE GÖRE BAZAL VE UYARILMIŞ
GONADOTROPİN DÜZEYLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr. Halise MERCAN

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANKARA /2024



**T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ANKARA BİLKENT ŞEHİR HASTANESİ ÇOCUK HASTANESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI**

ÇOCUK ENDOKRİN BİLİM DALI

**OBEZ SANTRAL PUBERTE PREKOKS OLGULARINDA
VÜCUT KİTLE İNDEKSİNE GÖRE BAZAL VE UYARILMIŞ
GONADOTROPİN DÜZEYLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr. Halise MERCAN

**Tez Danışmanı
Prof. Dr. Mehmet BOYRAZ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANKARA /2024

TEŞEKKÜR

Tez yazım sürecim boyunca bana bilgi ve desteğini esirgemeyen tez danışmanım ve kıymetli hocam Prof. Dr. Mehmet Boyraz'a;

Bilgi ve tecrübeleriyle her zaman yol gösteren Prof. Dr. Emine Dibek Mısırlıoğlu, Prof. Dr. Sare Gülfem Özlü başta olmak üzere üzerimde emeği olan saygıdeğer hocalarıma;

Birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum, tez süresince bana desteğini esirgemeyen Dr. Aylin Kılınç Uğurlu'ya;

Çocuk Endokrin Kliniđindeki sevgili hocalarıma, Uzman abla ve abilerime, yan dal asistanı abla ve abilerime;

Asistanlık hayatımın değerli çiçekleri, bu zor yolda yanımda olan, her anımda beni destekleyen, Ankara'daki kız kardeşlerim Dr. Işıl Altan, Dr. İlayda Zorlukuş, Dr. Aylin Kayalı Akyol, Dr. Merve Akkuş Erkan'a ve birlikte çalıştığım tüm asistan arkadaşlarıma, abi ve ablalarıma;

Üniversiteden bu yana tüm zorluklara birlikte göğüs gerdiğimiz oda arkadaşım, ev arkadaşım, yoldaşım, sevgili dostum Dr. Gizem Özbaş'a

Her daim yan yana olduğum, desteğini esirgemeyen tüm yükümü paylaşan sevgili dostum Dr. Selinay Yeşil'e;

Üzerimde emekleri çok büyük olan eğitim hayatım için her daim mücadele eden canım annem Zeynep Mercan, canım babam M. Mustafa Mercan'a

4 yapraklı yoncanın diğer yaprakları olarak gördüğüm hayattaki en büyük şansım canım kız kardeşlerim; ablalarım Hacer Mercan ve Hamide Mercan Yılmaz'a ve tatlı kardeşim Habibe Mercan'a, son olarak da tatlı miniğimiz Defne'ye

Sonsuz teşekkürlerimle...

Dr. Halise MERCAN

Ankara/2024

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER	ii
KISALTMALAR	iv
ŞEKİL LİSTESİ	vi
TABLO LİSTESİ	viii
ÖZET	x
ABSTRACT.....	xii
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. NORMAL PUBERTE	2
2.1.1. Puberte'nin Tanımı	2
2.1.2. Puberte Fizyolojisi.....	2
2.1.3. Pubertedeki Fizyolojik Olaylar	4
2.1.4. Pubertedeki Fiziksel Değişimler	5
2.1.4.1. Kız çocuklarında pubertal gelişim.....	5
2.2.4.2. Erkek Çocuklarda Pubertal Gelişim	8
2.1.5. Pubertede Büyüme Atağı.....	10
2.1.6. Puberte Başlamasına Etki Eden Faktörler	10
2.1.6.1. Metabolik etkenler.....	11
2.1.6.2. Genetik Etkenler	11
2.1.7. Pubertede Kemik Büyümesi ve Mineral Yoğunluğu	13
2.1.8. Pubertede Kemik Yaşı Değişimi.....	13
2.1.9. Vücut Kompozisyonu Değişimi	14
2.1.10. Erken Puberte Varyantları.....	14
2.1.10.1. Prematür telarş.....	14
2.1.10.2. Prematür adrenarş – pubarş	15
2.1.10.3. İzole prematüre menarş	15
2.2. PUBERTE PREKOKS	15
2.2.1. Santral Puberte Prekoksta Klinik Bulgular	18
2.2.2. SPP Tanısı Nasıl Konulur?	19

2.2.3. Laboratuvar Testleri.....	19
2.2.4. SPP Tedavi.....	21
2.2.5. SPP Tedavinin İzlemi	22
2.2.6. SPP Tedaviyi Ne Zaman Keselim?.....	23
2.3. PUBERTE VE OBEZİTE.....	23
2.3.1. Obezite.....	23
2.3.2. Obezite ve Puberte İlişkisi.....	24
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER	28
3.1. İSTATİSTİKSEL ANALİZ.....	29
4. BULGULAR.....	30
4.1. DEMOGRAFİK ÖZELLİKLER.....	30
5. TARTIŞMA	49
6. SONUÇ.....	55
7. KAYNAKÇA.....	57
8. ÖZGEÇMİŞ.....	68
9. EKLER	69
EK-1: ETİK KURUL ONAYI	69

KISALTMALAR

GnRH	: Gonadotropin salgılatıcı hormon
HHG	: Hipotalamo-Hipofiz Gonad
LH	: Luteinize hormon
FSH	: Folikül uyarıcı hormon
E2	: Östradiol
BH	: Büyüme Hormonu
İGF-1	: İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü
BPA	: Bisofenol-A
SD	: Standart Sapma
KY	: Kemik Yaşı
NVEP	: Normal Varyant Erken Puberte
PT	: Prematür Telarş
PP	: Puberte Prekoks
PA	: Prematür Adrenarş
PM	: Prematür Telarş
SPP	: Santral Puberte Prekoks
VKİ	: Vücut Kitle İndeksi
EDC	: Endokrin Bozucu Kimyasallar
AVPV	: Antreoroventral Periventriküler Çekirdek
PPP	: Periferik Puberte Prekoks
MSS	: Merkezi Sinir Sistemi
HH	: Hipotalamik Hamartom
İFMA	: İmmünoFlorometrik
İCMA	: İmmünokemilüminesans Yöntemi
ECL	: Elektrokemilüminesans
SHBG	: Seks Hormon Bağlayıcı Globülin
KISS1	: Kisspeptin
KISS1R	: Kisspeptin Reseptör Geni
MKRN3	: Makroin ring finger protein 3
DLK1	: Delta-like non-kanonik Notch ligandı

- GWAS** : Genom Genişliği İlişkilendirme alışması
GABA : Gaba Aminobütirik Asit
NPY : Nöropeptid- y
AgRP : Aguti Düzenleyici Peptid
POMC : Proopiyomelanokortin



ŞEKİL LİSTESİ

- Şekil 1.** Hipotalamo-hipofiz ekseninin aktivitesinin 3 dönemi 2
- Şekil 2.** Hipotalamik-hipofiz aksın inhibitör düzenlemesi; bu inhibitör düzenleme, ergenlik başlangıcından sonra, merkezi sinir sistemi üzerindeki baskılayıcı mekanizma kalkması sonucunda gonadlardan gelen pozitif feed back sonucu aks aktifleşir..... 3
- Şekil 3.** Fetal ve postnatal yaşam sırasında HPG eksenini. Bir erkeğin ömrü boyunca dolaşımdaki gonadotropin (hCG, FSH, LH) ve testosteron seviyesi (üst tablo) ve bir kadının yaşam boyunca gonadotropinler, östradiol ve anti-Müllerian hormonu (alt tablo) 4
- Şekil 4.** Marshall ve Tanner tarafından tanımlanan normal ergenlik evreleri 9
- Şekil 5.** Epigenetik değişiklikler, kalıtsal özellikler, çevresel maruziyetler, leptin ve kisspeptinin GnRH salınımında rolleri gösterilmiştir..... 26
- Şekil 6.** Obezite, insülin direnci ve adipokin sekresyonu ile pubertal zamanlama ilişkisini gösteren hipotezler 27
- Şekil 7.** Normal kilolu ve fazla kilolu hastalar arasında Bazal FSH, Bazal LH, Bazal E2, Pik FSH, Pik LH, LH/FSH Değişkenlerine ait ROC Eğrisi..... 36
- Şekil 8.** Normal kilolu ve fazla kilolu hastalar arasında Bazal FSH, Bazal LH, Bazal E2, Uyarılmış FSH, Uyarılmış LH, LH/FSH Değişkenlerine ait ROC Eğrisi 37
- Şekil 9.** Normal kilolu ve Obez hastalar arasında Bazal FSH, Bazal LH, Bazal E2, Uyarılmış FSH, Uyarılmış LH, LH/FSH Değişkenlerine ait ROC Eğrisi..... 38
- Şekil 10.** Normal kilolu ve obez hastalar arasında Bazal FSH, Bazal LH, Bazal E2, Uyarılmış FSH, Uyarılmış LH, LH/FSH Değişkenlerine ait ROC Eğrisi..... 39
- Şekil 11.** Fazla kilolu ve obez hastalar arasında Bazal FSH, Bazal LH, Bazal E2, Uyarılmış FSH, Uyarılmış LH, LH/FSH Değişkenlerine ait ROC Eğrisi..... 40

Şekil 12. Fazla kilolu ve obez hastalar arasında Bazal FSH, Bazal LH, Bazal E2, Uyarılmış FSH, Uyarılmış LH, LH/FSH Değişkenlerine ait ROC Eğrisi.....	41
Şekil 13. Normal kilolu ile fazla kilolu ve obez hastalar arasında Meme Evresi-2 olan bireylerde Bazal FSH, Bazal LH, Bazal E2, Uyarılmış FSH, Uyarılmış LH, LH/FSH değişkenlerine ait ROC Eğrisi	43
Şekil 14. Normal kilolu hastalar ile fazla kilolu ve obez hastalar arasında Meme Evresi-2 olan bireylerde Bazal FSH, Bazal LH, Bazal E2, Uyarılmış FSH, Uyarılmış LH, LH/FSH değişkenlerine ait ROC eğrisi	44
Şekil 15. Normal kilolu hastalar ile fazla kilolu ve obez hastalar arasında Meme Evresi-3 olan bireylerde Bazal FSH, Bazal LH, Bazal E2, Uyarılmış FSH, Uyarılmış LH, LH/FSH değişkenlerine ait ROC Eğrisi.....	45
Şekil16. Normal kilolu hastalar ile fazla kilolu ve obez hastalar arasında Meme Evresi-3 olan bireylerde Bazal FSH, Bazal LH, Bazal E2, Uyarılmış FSH, Uyarılmış LH, LH/FSH değişkenlerine ait ROC Eğrisi.....	46
Şekil 17. Normal kilolu ile fazla kilolu ve obez hastalar arasında Meme Evresi-4 olan bireylerde Bazal FSH, Bazal LH, Bazal E2, Uyarılmış FSH, Uyarılmış LH, LH/FSH değişkenlerine ait ROC Eğrisi	47
Şekil 18. Normal kilolu ile fazla kilolu ve obez hastalar arasında Meme Evresi-4 olan bireylerde Bazal FSH, Bazal LH, Bazal E2, Uyarılmış FSH, Uyarılmış LH, LH/FSH değişkenlerine ait ROC Eğrisi	48

TABLO LİSTESİ

Tablo 1:	Marshall ve Tanner tarafından tanımlanan kızlarda meme büyümesi aşamaları	6
Tablo 2:	Marshall ve Tanner tarafından tanımlanan kızlarda pubik kıllanma gelişimi	7
Tablo 3:	Marshall ve Tanner tarafından tanımlanan erkeklerde pubik kıllanma gelişimi	8
Tablo 4:	Marshall ve Tanner tarafından tanımlanan erkeklerde pubertal gelişim evreleri	9
Tablo 5:	Pubertenin ilerlemesine göre sınıflandırılması	16
Tablo 6:	SPP etiyolojisi	18
Tablo 7:	Çalışma Grubundaki Hastaların Demografik ve Klinik Özellikleri	30
Tablo 8:	Çalışma grubundaki hastaların ergenlik evrelemesi	31
Tablo 9:	Çalışma Grubundaki Hastaların Tanı anındaki değerleri	31
Tablo 10:	Çalışma Grubundaki Hastaların Kemik yaşı ve Over- Uterus boyutları	32
Tablo 11:	VKİ Sınıflamasına Göre Klinik Antropometrik, Laboratuvar ve Radyolojik Bulgularının Karşılaştırılması	32
Tablo 12:	Normal ile fazla kilolu hastalar arasında Bazal FSH, Bazal LH, Bazal E2, Uyarılmış FSH, Uyarılmış LH, LH/FSH Değeri için elde edilen eğri altında kalan alanlar	35
Tablo 13:	Normal kilolu ve obez hastalar arasında Bazal FSH, Bazal LH, Bazal E2, Uyarılmış FSH, Uyarılmış LH, LH/FSH Değeri İçin Elde Edilen Eğri Altında Kalan Alanlar	38
Tablo 14:	Fazla kilolu ve obez hastalar arasında Bazal FSH, Bazal LH, Bazal E2, Uyarılmış FSH, Uyarılmış LH, LH/FSH Değeri İçin Elde Edilen Eğri Altında Kalan Alanlar	40
Tablo 15:	Normal kilolu ile obez ve fazla kilolu hastalar arasında Meme Evresi-2 olan bireylerde Bazal FSH, Bazal LH, Bazal E2, Uyarılmış FSH, Uyarılmış LH, LH/FSH değeri için elde edilen eğri altında kalan alanlar	42

Tablo 16. Normal kilolu hastalar ile fazla kilolu ve obez hastalar arasında Meme Evresi-3 Olan bireylerde Bazal FSH, Bazal LH, Bazal E2, Uyarılmış FSH, Uyarılmış LH, LH/FSH değeri için elde edilen eğri altında kalan alanlar.....	45
Tablo 17. Normal kilolu ile fazla kilolu ve obez hastalar arasında Meme Evresi-4 olan bireylerde Bazal FSH, Bazal LH, Bazal E2, Uyarılmış FSH, Uyarılmış LH, LH/FSH değeri için elde edilen eğri altında kalan alanlar	47

ÖZET

Hipotalamus-hipofiz gonad eksenini aktivasyonu sonucunda gonadlar uyarılmaya başlar ve cinsiyet steroidlerinin salınımı artar. Bunun sonucunda büyüme hızlanır, kemik yaşı ilerlemeye başlar ve sekonder cinsiyet karakterleri oluşur. Santral Puberte Prekoks (SPP) kızlarda 8 yaşından önce erkeklerde 9 yaşından önce sekonder cinsiyet karakterlerinin oluşması ile karakterize bir hastalıktır. SPP tedavisinde amaç gonadotropin salınımının engellenerek pubertal gelişimi baskılamak ve sekonder cinsiyet karakterlerinin oluşmasını durduraktır.

SPP tedavisi için Gonadotropin salgılatıcı hormon (GnRH) analogları kullanılmaktadır.

Büyümenin ve pubertal gelişimin düzenlenmesinde beslenme durumu, enerji dengesi ve hormonların düzeyi belirleyicidir. Pediatrik obezite prevalansındaki artış ile ergenlik başlangıcının azalan yaşıyla paralel olduğu düşünülmektedir.

SPP tanısı konulan fazla kilolu ve obez çocuklar ile normal kilolu çocuklar arasında tedavi başlangıç bazal ve uyarılmış luteinize hormon (LH) seviyelerinde farklılık görülmüştür.

Çalışmamızda obez olgularla normal ve fazla kilolu olguların bazal ve uyarılmış gonadotropinlerinin karşılaştırılması ve puberte prekoks tanısı koymada bazal LH ve uyarılmış LH değerlerinin tanısal cut-off değerlerinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve yöntem: Ağustos 2019-Ağustos 2023 tarihleri arasında SPP tanısı alan 1014 kız olgu dahil edilmiştir. Olgular vücut kitle indekslerine (VKİ) göre normal ($VKİ < 1,04$ sds); fazla kilolu ($VKİ \geq 1,04$ sds ve $\leq 1,64$ sds) ve obez ($VKİ > 1,64$ sds) olarak üç gruba ayrıldı. Gruplar klinik, laboratuvar ve radyolojik bulguları açısından retrospektif olarak karşılaştırıldı.

Bulgular: Çalışmaya katılan 1014 olgunun başvuru yaş ortalaması $8,2 \pm 0,9$ yıl, tedavi yaş ortalaması ise $8,5 \pm 0,9$ yıldır. VKİ sınıflamasına göre bireylerin %58,8'i (n=596) normal, %22,5'i (n=228) fazla kilolu, %18,7'si (n=190) obezdir. Olguların antropometrik ölçümleri, laboratuvar sonuçları, kemik yaşı ve pelvik ultrasonografi

karşılaştırıldı. VKİ sınıflaması normal olan grubun bazal LH ortalaması 1.22 ± 1.56 U/L, fazla kilolu olan bireylerin bazal LH ortalaması 1.55 ± 1.77 U/L, obez olan bireylerin bazal LH ortalaması 1.68 ± 3.79 U/L'dir. VKİ sınıflaması Normal kilolu ile Obez gruplaması referans alınarak yapılan ROC analizi sonucunda bazal LH değeri için eğri altında kalan alanın (AUC=0.557) istatistiksel olarak anlamlı saptandı ($p=0.022$). **Normal-Obez** sınıflaması referans alınarak yapılan bazal LH değişkeninin kesim noktası (cut-off point) 0.79U/L iken uyarılmış LH 10.45 U/L olarak tespit edilmiştir. Bazal LH için duyarlılık %63,10, seçicilik %47,80 iken uyarılmış LH için duyarlılık %63.00, seçicilik %53.20 saptandı.

Sonuç: Obez olgularda bazal LH değeri normal kilolu olan olgulara göre yüksek saptandı. Obez olgularda bazal LH değeri 0,79 IU/L saptandı. SPP açısından uyarılmış LH>5 U/L SPP için tanı koydurucuyken bizim çalışmamızda bulmuş olduğumuz 10,45 U/L değerinin vaka atlama konusunda yüksek olduğu kanaatindeyiz.

Anahtar Kelimeler: Puberte prekoks, obezite, bazal LH, uyarılmış LH

ABSTRACT

Upon activation of the hypothalamic-pituitary-gonadal axis, the gonadal stimulation begins, leading to an increase in the release of sex steroids. As a result, growth rates escalate, bone age progresses, and secondary sexual characteristics start to develop. Central Precocious Puberty (CPP) is characterized by the development of secondary sexual characteristics before the age of 8 in girls and 9 in boys. The goal of CPP treatment is to suppress pubertal development by inhibiting gonadotropin release and halting the formation of secondary sexual characteristics. Gonadotropin-releasing hormone (GnRH) analogs are used in the treatment of CPP.

Nutritional status, energy balance, and hormone levels play a crucial role in regulating growth and pubertal development. The increasing prevalence of pediatric obesity is thought to parallel the decreasing age of onset of adolescence. Differences in basal and stimulated luteinizing hormone (LH) levels at the initiation of treatment have been observed between overweight and obese children diagnosed with CPP and normal-weight children.

Our study aims to compare the basal and stimulated gonadotropin levels in obese cases with those in normal and overweight cases. Additionally, we aim to determine the diagnostic cut-off values of basal LH and stimulated LH in diagnosing precocious puberty.

Materials and Methods: Between August 2019 and August 2023, a total of 1014 female cases diagnosed with Central Precocious Puberty (CPP) were included in the study. The cases were divided into three groups based on body mass index (BMI): normal (BMI < 1.04 SDS); overweight (BMI \geq 1.04 SDS and \leq 1.64 SDS); and obese (BMI > 1.64 SDS). The groups were retrospectively compared in terms of clinical, laboratory, and radiological findings.

Results: The average age at presentation for the 1014 participants was 8.2 ± 0.9 years, and the average age at treatment initiation was 8.5 ± 0.9 years. According to BMI classification, 58.8% (n=597) of individuals were normal, 22.5% (n=228) were overweight, and 18.7% (n=190) were obese. Anthropometric measurements, laboratory results, bone age, and pelvic ultrasonography were compared among the

groups. The basal LH mean for the group with normal BMI was 1.22 ± 1.56 U/L, for overweight individuals, it was 1.55 ± 1.77 U/L, and for obese individuals, it was 1.68 ± 3.79 U/L. ROC analysis, using Normal-Obese classification as a reference, revealed a statistically significant area under the curve (AUC=0.557) for basal LH ($p=0.022$). The cut-off point for basal LH using the Normal-Obese classification was determined as 0.79 U/L, while the stimulated LH was found to be 10.45 U/L. Sensitivity and specificity for basal LH were 63.10% and 47.80%, respectively, and for stimulated LH, they were 63.00% and 53.20%, respectively

Conclusion: Basal LH levels were found to be higher in obese cases compared to normal-weight cases. A basal LH value of 0.79 IU/L was determined for obese cases. While an LH > 5 U/L is diagnostic for CPP, we believe that the value of 10.45 U/L found in our study for stimulated LH is high for case identification in CPP.

Keywords: Precocious puberty, obesity, basal LH, stimulated LH

1. GİRİŞ

Puberte, bireyin çocukluktan yetişkinliğe geçişini ifade eden, hızlanmış doğrusal büyüme ve üreme yeteneklerinin kazanılması ile karakterize fiziksel, hormonal ve psikolojik bir dönemdir (1). Hipotalamus-hipofiz gonad eksenini aktivasyonu sonucunda gonadlar uyarılmaya başlar ve cinsiyet steroidlerinin salınımı artar. Bunun sonucunda büyüme hızlanır, kemik yaşı ilerlemeye başlar ve sekonder cinsiyet karakterleri oluşur (3).

Santral Puberte Prekoks (SPP) kızlarda 8 yaşından önce erkeklerde 9 yaşından önce sekonder cinsiyet karakterlerinin oluşması ile karakterize bir hastalıktır (37).

Puberte prekoks altta yatan patofizyolojiye göre Santral Puberte Prekoks (gonadotropin bağımlı) ve Periferik Puberte Prekoks (gonadotropin bağımsız) olarak sınıflandırılmaktadır (47). Pubertenin başlangıcını etkileyen bir çok faktör vardır. Bu faktörler genetik, nöroendokrin faktörler ve genel sağlık, beslenme, egzersiz, kimyasallar gibi çevresel faktörlerden kaynaklanmaktadır (16).

Çocukluk ve ergenlik döneminde obezite, küresel sağlıktaki en önemli konulardan biri olmaya devam etmektedir. Son 40 yılda, her yaşta çocukta obezite dünya çapında artmıştır (82). Çocukluk çağı obezitesi dünya çapında önemli bir halk sağlığı sorunudur ve obezite ile merkezi erken ergenlik (CPP) arasındaki ilişki uzun zamandır bilinmesine rağmen, bu ilişkinin altında yatan mekanizmalar hala belirsizdir.. Pubertenin başlamasından önce HPG eksenini üzerindeki inhibisyonun ortadan kaldırılması dinamik Kisspeptin ve kisspeptin reseptörünün etkileşimi, Nörokinin-B, glutamat, leptin ve androjenlerin senkronize salınımı GnRH salınımını indükleyici olarak kabul edilirken, endojen opioid peptidleri gibi dinorfin A, gamma-aminobütirik asit (GABA), MKRN3 GnRH salınımının inhibitörleri olarak işlev görür (90).

Çalışmamızda bir halk sağlığı problemi olan obezitenin puberte üzerine etkisi ve obezite olgularında normal ve fazla kilolu olguların bazal ve uyarılmış gonadotropinlerinin karşılaştırılması ve puberte prekoks tanısı koymada bazal LH ve uyarılmış LH değerlerinin tanısal cut-off değerlerinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

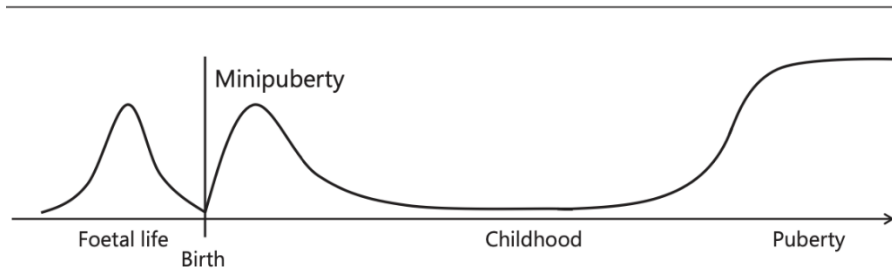
2.1. NORMAL PUBERTE

2.1.1. Puberte'nin Tanımı

Puberte, bireyin çocukluktan yetişkinliğe geçişini ifade eden, hızlanmış doğrusal büyüme ve üreme yeteneklerinin kazanılması ile karakterize fiziksel, hormonal ve psikolojik bir dönemdir. Bu süreç, hipotalamus tarafından gonadotropin salgılatıcı hormonun (GnRH) pulsatil salınımı ile başlar ve bu durum ön hipofiz bezinin gonadotropinleri üretmesini tetikler, böylece etkin bir pubertal başlangıç sağlanmış olur (1).

2.1.2. Puberte Fizyolojisi

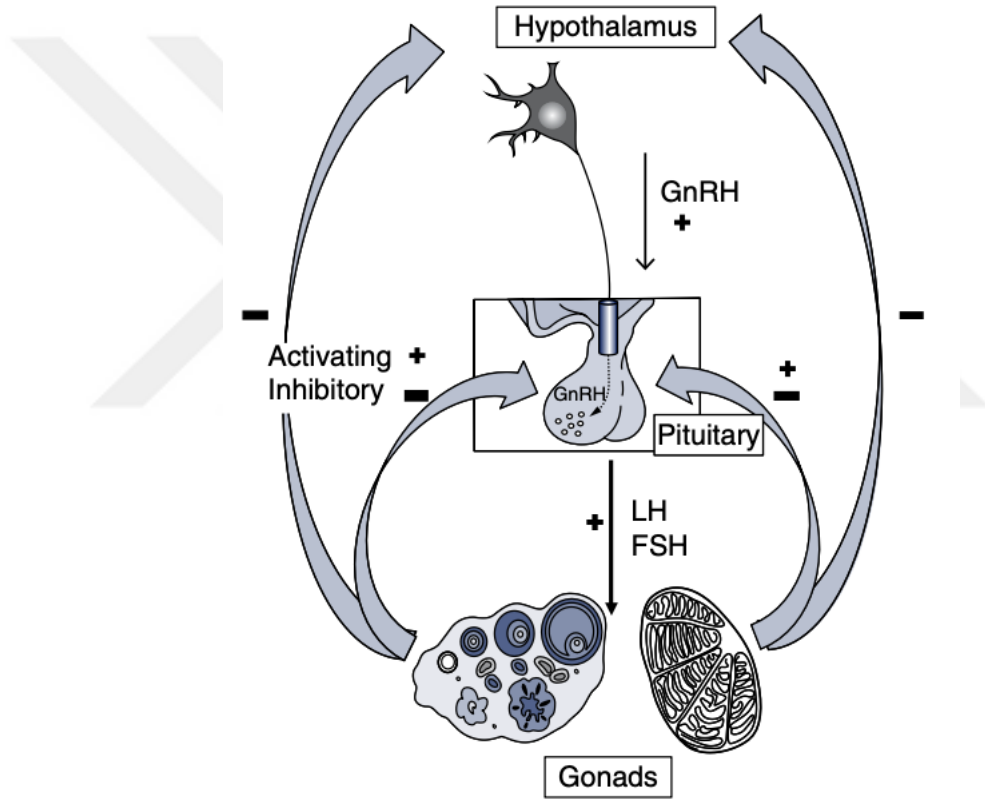
Hipotalamo-hipofiz-gonadal (HHG) aks, puberte öncesi evrede, fetal dönem ve doğum sonrası ilk aylar olmak üzere iki dönemde aktive olmaktadır. Fetal dönemde, hipotalamo-hipofizier aks, gebeliğin ortasında aktifleşmektedir; ancak plasental hormonların baskılayıcı etkisiyle doğuma doğru bu aktivite azalır ve doğum sırasında gonadotropin seviyeleri düşük seyretmektedir. Bebeğin hayatının ilk haftasında, gonadal hormon üretiminin aktivasyonu ile HHG aksı yeniden canlanır, bu döneme 'mini puberte' denir. Lutinize edici hormon (LH) ve folikül stimüle edici hormon (FSH) testisler ve yumurtalıkları uyarak sırasıyla testosteron ve östradiol salgılanmasını sağlamaktadır. Bebek yaklaşık 1-3 aylıkken HHG aks aktivitesi yavaş yavaş azalır ve puberte öncesine kadar düşük bir seviyede kalır (Şekil 1). Bu dönem erkeklerde yaklaşık altı ay ve kızlarda 12-24 aya kadar devam etmektedir. Mini puberte döneminin altında yatan tam mekanizma henüz tam olarak açıklanamamıştır (2).



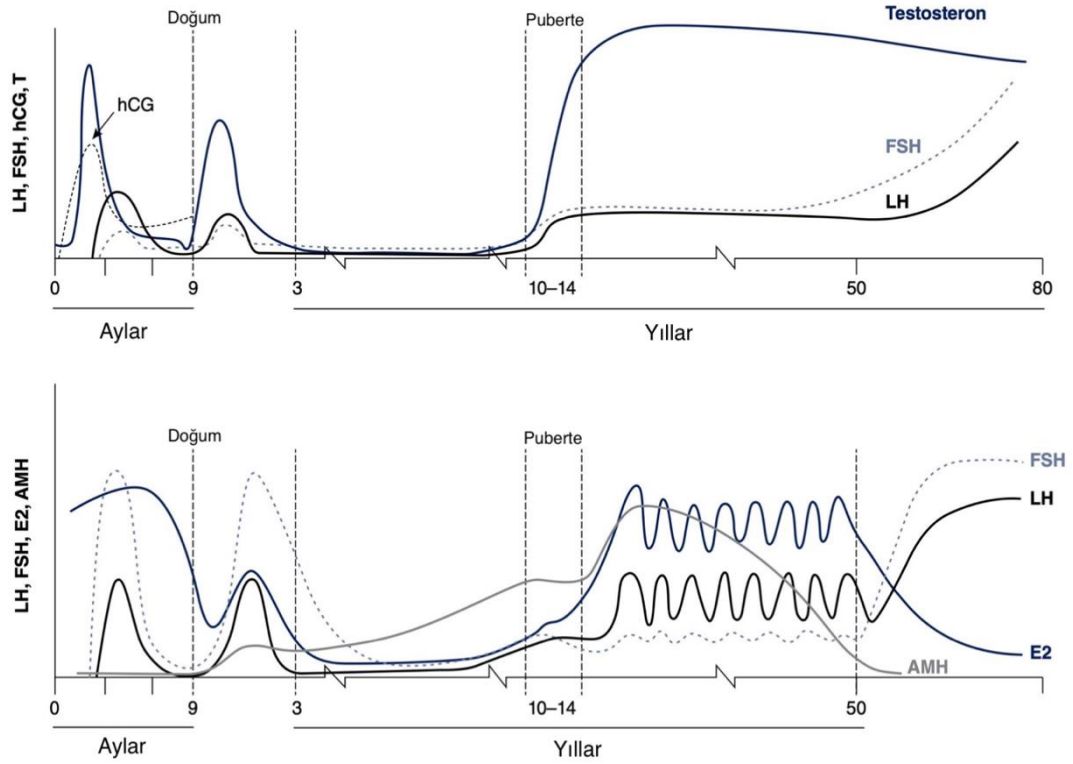
Şekil 1. Hipotalamo-hipofiz ekseninin aktivitesinin 3 dönemi (2)

Çocukluk çağındaki sessiz dönemin sonunda artan GnRH'nin pulsatil salınımı puberteyi başlatır. Puberte sonrası salgılanan GnRH ise üreme fonksiyonlarının devamını sağlar. Gonadotropin releasing hormon, ön hipofizdeki gonadotropinleri uyularak LH ve FSH salgılanmasını sağlar. Salgılanan LH ve FSH gonadlardaki liganda özgü reseptörlere bağlanarak seks steroidlerinin olgunlaşmasını ve üretimini sağlar (3).

Gonadotropik releasing hormon etkisiyle geceleri artan LH seviyesi erkeklerde testosteron, kızlarda östradiol seviyesini artırır. Pubertenin ilerlemesiyle LH salınım sıklığı artar, LH seviyesi gün boyu artış gösterir (4).



Şekil 2. Hipotalamik-hipofiz aksın inhibitör düzenlemesi; bu inhibitör düzenleme, ergenlik başlangıcından sonra, merkezi sinir sistemi üzerindeki baskılayıcı mekanizma kalkması sonucunda gonadlardan gelen pozitif feed back sonucu aks aktifleşir (5).



Şekil 3. Fetal ve postnatal yaşam sırasında HPG eksenini. Bir erkeğin ömrü boyunca dolaşımdaki gonadotropin (hCG, FSH, LH) ve testosteron seviyesi (üst tablo) ve bir kadının yaşam boyunca gonadotropinler, östradiol ve anti-Müllerian hormonu (alt tablo) (3)

2.1.3. Pubertedeki Fizyolojik Olaylar

Pubertede gonadarş ve adrenarş olmak üzere iki fizyolojik süreç meydana gelir.

Adrenarş; adrenal bezin pubertesi olarak tanımlanmaktadır ve her iki cinsiyette HHG eksenini aktifleştirmeden önce 6-8 yaşları arasında başlamaktadır. Adrenarş adrenal bezin zona retikularis tabakasının postnatal organogeneze uğraması sonucu gelişir. Adrenal korteksin ZR tabakası fetal yaşamda farklılaşır ve postnatal dönemde tamamlanmaktadır. Adrenarşta ZR’te 17,20 liyaz aktivitesi artmaktadır (CYP5B), 3- beta hidroksisteroid dehidrogenaz aktivitesi azalır böylelikle oluşan DHEA artan DHEA sülfat- transferaz enzim aktivitesi (SLUT2A1) sayesinde DHEAS a dönüşmektedir (6). Adrenarşın biyokimyasal göstergesi artan DHEAS seviyesidir (DHEAS >40 µg/dl) (7) DHEA salgılanmasında artış ve depo formu olan DHEA-S ile ilişkili bir adrenal olgunlaşma olayı olan adrenarş pubik kıllanma, aksiller kıllanma,

erişkin tipi ter kokusu ve akne oluşumu olarak kliniğe yansımaktadır. Kızlarda 8 yaşından önce veya erkeklerde 9 yaşından önce meydana geldiğinde ve normal bir büyüme hızıyla ilişkili olduğunda, bu durum prematür adrenarş olarak tanımlanmaktadır (7).

Gonadarş: Gonadarş hipotalamustaki pulsatil GnRH salınımının artışıyla başlamaktadır. FSH ve LH hormonları tarafından uyarılan gonadlardan cinsiyet steroidleri (erkeklerde testosteron, kadınlarda östradiol) salgılanmaktadır. Cinsiyet steroidlerinin salınmasıyla birlikte cinsiyete özgü özellikler ortaya çıkar. Östradiol pubertenin başlarında meme gelişimini ve iskeletin büyümesini uyararak somatik büyümenin hızlanmasına yol açmaktadır. Aynı zamanda kemik olgunlaşma sürecinin en sonundaki epifiziel birleşmeden ve büyümenin durmasından sorumludur (8).

2.1.4. Pubertedeki Fiziksel Değişimler

Pubertedeki fiziksel değişimler Tanner ve Marshall evreleme sistemi ile takip edilir (1). Meme gelişimi (telarş) ve pubik kıllanma (pubarş) 5 evrede tanımlanır. Tanner evre 1 ergenlik öncesi, tanner evre 5 erişkin tip olarak değerlendirilir (8).

2.1.4.1. Kız çocuklarında pubertal gelişim

Kız çocuklarında pubertal gelişim 8-13 yaş arasında başlamaktadır, telarş (meme büyümesi), pubarş (pubik kıllanma) ve menarş (menstrüel siklusun başlaması) şeklinde ilerlemektedir (9). Pubertenin fiziksel değişimlerinden önce LH, FSH, östradiol (E2) seviyeleri artışa geçer. GNRH ile uyarım sonucu kanda yükselen LH ve östrojen gonadarşın başladığına işaret eder. Bu dönemi takiben östrojen seviyesi artışına bağlı olarak meme büyümesi başlar genital yapılarda erişkin matürasyona evrilme başlar. Vücut yağ oranı artar, bu oran arttıkça erişkin kadın tipi yağlanma başlar (10). Kız çocuklarında pubertenin başlangıç bulgusu çoğunlukla telarş şeklinde olmaktadır bazen pubarş da ilk bulgu olarak görülebilir (9).

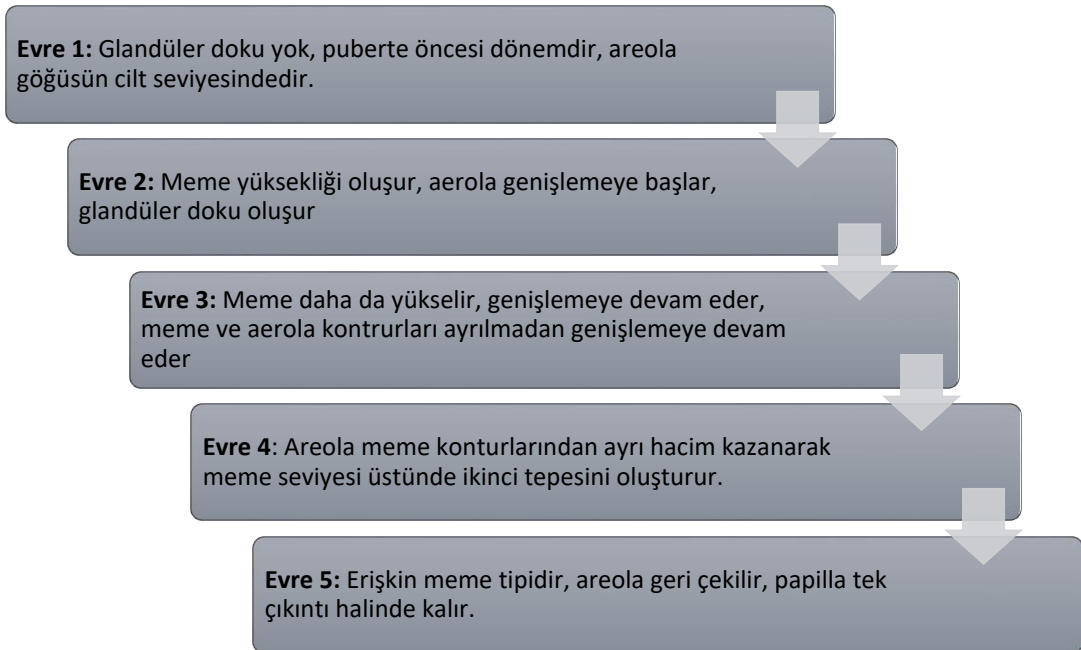
Meme ve apokrin bezler östrojen hormonu sayesinde gelişir. Pubertenin evrelemede telarş ve pubarş Marshall ve Tanner evrelemesine yapılmaktadır (11) (Tablo 1, Tablo 2, Tablo 3, Tablo 4). Meme gelişiminin olmadığı evre Tanner evre 1 olarak tanımlanmaktadır. Tanner evre 2 meme gelişiminde areola çapı artar, meme başı hafifçe kabarır. Pubertenin başında memelerde nadiren hızlı bir büyüme görülebilir.

Bu duruma memenin östrojene karşı artmış duyarlılığı, artmış lokal östrojen sentezi ve lokal büyüme faktörleri neden olur. Meme gelişimi Tanner evre 3'e ulaştığında glandüler doku belirginleşmiş ve meme dokusu yükselmeye başlar ve kolayca seçilebilir hale gelmiştir. Evre 4'te meme dokusu ile areola arasında kontür farkı oluşur. Areola meme dokusu üstünde ikinci tepesini yapar. Evre 5'te meme gelişimi tamamlanır. Areola ve meme dokusu arasında kontur farkı kaybolur, meme dokusu üstünde sadece meme ucu belirginleşir (1).

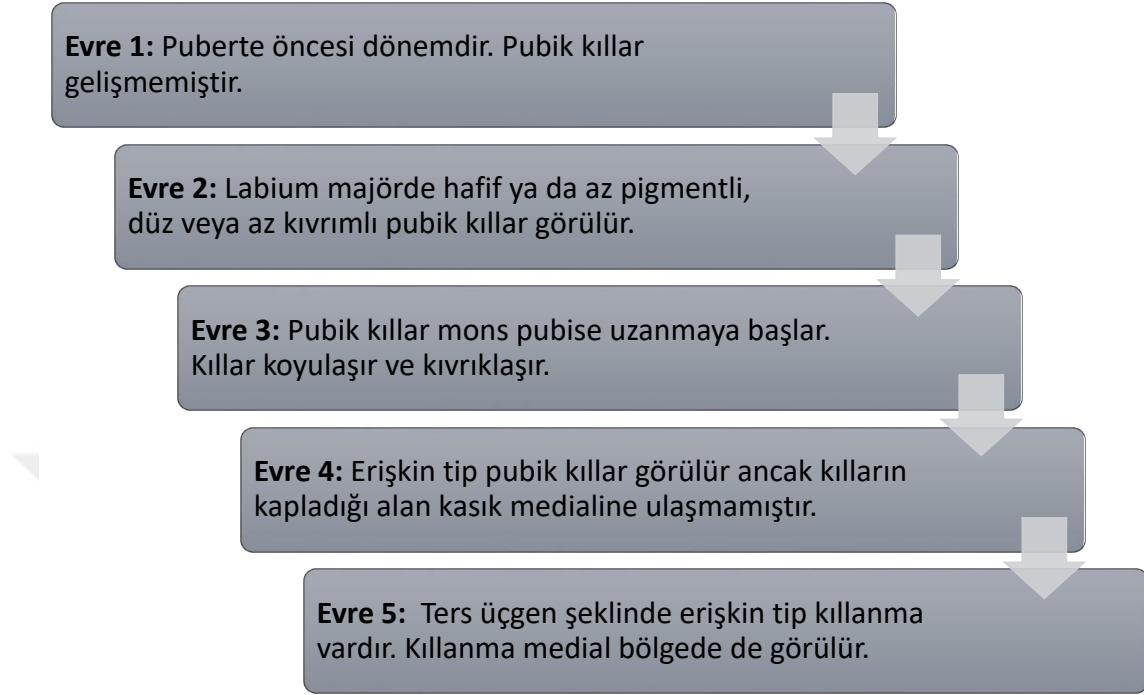
Kızlarda pubik ve aksiller kıllanmaya adrenal korteks ve overlerden salgılanan androjenler sebep olur. Bu iki bölgedeki kıllanmanın başlangıç zamanı değişkenlik gösterebilir. Pubik kıllanma genellikle meme tomurcuklanmasından 6-12 ay sonra başlar ve yaklaşık 2,5 yılda gelişimini tamamlar (5)

Pubik kıllanmanın olmadığı evre Tanner evre 1 iken Tanner evre 2 pubik kıllanmada labialar boyunca hafif pigmente zayıf uzun seyrek kıllar görülür. Tanner evre 3'te kıllar koyulaşır kabalaşır, kıvrılır ve mons pubise yayılır. Evre 4'te kıllar erişkin tipe yakındır ve mons pubis üçgenine yayılmıştır. Evre 5'te kıllar erişkin tip ve miktardadır ve bacakların iç yüzüne yayılır (1).

Tablo 1: Marshall ve Tanner tarafından tanımlanan kızlarda meme büyümesi aşamaları (12).



Tablo 2: Marshall ve Tanner tarafından tanımlanan kızlarda pubik kıllanma gelişimi (12)



Türk toplumu için; puberte başlama yaşı kızlarda $10,1 \pm 1,0$ yıl, pubik kıllanma yaşı $11,0 \pm 1,0$ yıl, aksiller kıllanma yaşı $11,6 \pm 1,0$ yıl olarak saptanmıştır. Menarş yaşı ortalaması da $12,2 \pm 0,9$ yıl olarak saptanmıştır (13).

Pubertede her bir evre geçişi minimum 6-9 aydır. Meme tomurcuklanmasından menarşa kadar geçen süre ortalama 2-2,5 yıldır. Bu süre 6 yıla kadar uzayabilir. Farklı etnik gruplarda menarş yaşı ortalama 12-13 yaştır. Genellikle meme Tanner evre 4 iken büyüme atağından hemen sonra görülür (14). Menarşın 10 yaşından önce olması erken olarak değerlendirilir (15). Kız çocuklarının %95'i 14.5 yaşına kadar menarş görmektedir (14).

Puberte ile birlikte vajende de birtakım değişiklikler meydana gelir. Vajeni döşeyen epitel kornifiye oldukça vajen rengi prepubertal dönemde parlak kırmızıdan pembeye döner. Mukoza tabakası kalınlaşır. Östrojen etkisine bağlı olarak vajenden berrak veya beyazımsı bir akıntı gelir, akıntı miktarı menarşa doğru artar (15).

Peripubertal dönemle birlikte pubertal kızların overlerindeki folikül sayısı ve çapı artar. Uterus 16 yaşına kadar östradiol, progesteron, büyüme hormonu ve IGF-1 etkisinde gelişir. Prepubertal dönemde gözyaşı şeklinde olan uterus pubertenin

ilerlemesiyle armut şeklini alır. Prepubertal serviks boyu korpusun iki katıdır. Bu oran yaşla birlikte tersine döner (5).

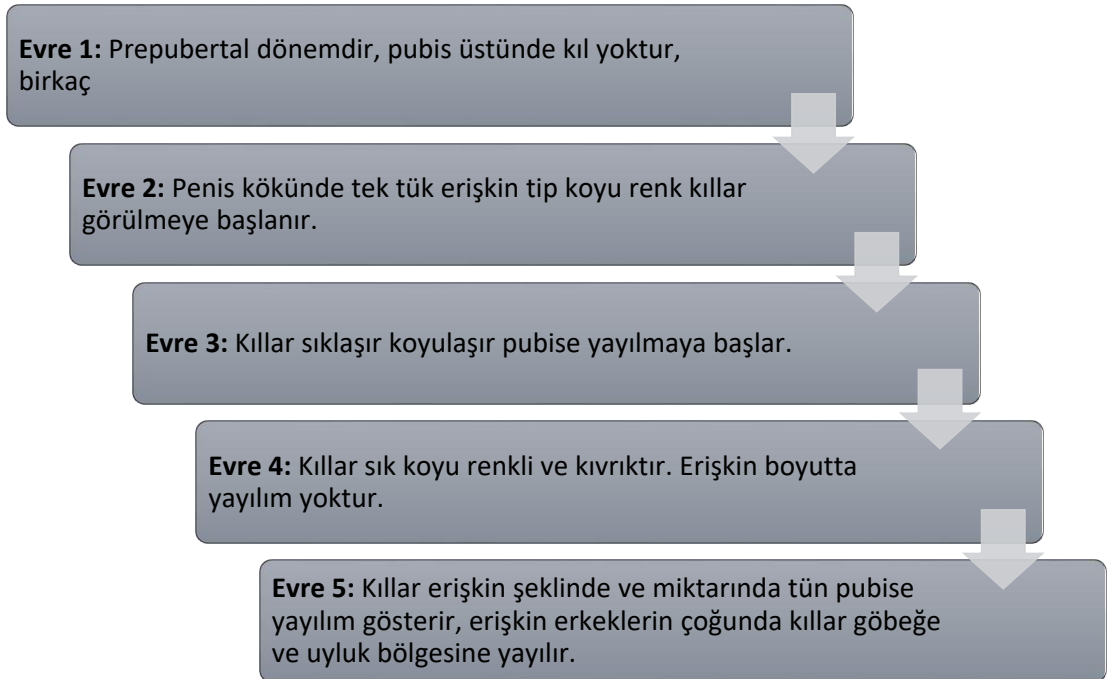
2.2.4.2. Erkek Çocuklarda Pubertal Gelişim

Erkeklerde puberte 9-14 yaş arasında başlar ve sekonder cinsiyet karakterinin gelişimi ortalama 2-4 yıl arasında sürer. İlk bulgu testis büyümesidir. Testis hacminin 4 ml üstünde olması veya uzun çapının 2,5 cm üstünde olması puberteye giriş bulgusudur (5).

Testis hacmindeki artıştan yaklaşık 6 ay sonra pubik kıllanma başlar. Akne septe kalınlaşma, bıyık, sakal gelişimi, vücutta kıllanma, kemik kas kütleindeki artış pubertede gelişen sekonder seks karakterindedir (8). Erkeklerde puberteyle birlikte ses de değişime uğrar. Larinks vokal kordlar, krikoid kıkırdak ve laringeal kaslar testosteron etkisiyle büyür ve gelişir, ses ortalama 13 yaşında değişime başlar (15). Zirve uzamasına ulaştıktan sonra idrarda sperm görülür ve nokturnal sperm ejakülasyonları başlar. Bu bulgu menarşin erkekteki karşılığı olarak kabul edilir (15).

Kız ve erkek çocuklarında Marshall ve Tanner evrelemesinin görseli şekil 4' te paylaşılmıştır.

Tablo 3. Marshall ve Tanner tarafından tanımlanan erkeklerde pubik kıllanma gelişimi (12)



Tablo 4. Marshall ve Tanner tarafından tanımlanan erkeklerde pubertal gelişim evreleri (12)

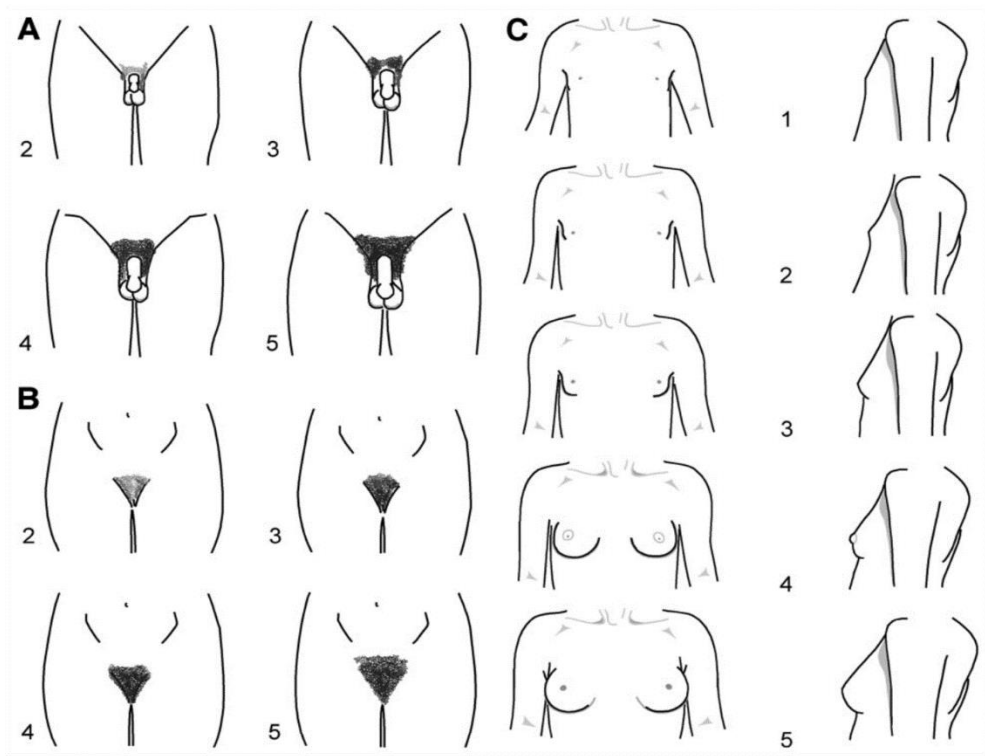
Evre 1: Prepubertal dönemdir, testis, skrotum ve penis erken çocukluk dönemiyle aynı boyutlardadır. Testis hacmi <4 ml dir.

Evre 2: Skrotum ve testisler büyümeye başlar, skrotum derisinde koyulaşma vardır. Testis hacmi 4-8 ml arasındadır.

Evre 3: Penis büyümeye başlar, hem boyu hem de eninde artış vardır. Testis ve skrotum büyümesi devam eder. Testis hacmi 9-12 ml arasındadır.

Evre 4: Penis ve glans iyice büyür, glans belirginleşir. Testisler ve skrotum da iyice büyür. Skrotum derisi iyice koyulaşır. testis hacmi 15-20 ml arasındadır.

Evre 5: Genital bölge erişkin boyut ve şeklini almıştır. Testis hacmi 20 ml den büyüktür.



Şekil 4. Marshall ve Tanner tarafından tanımlanan normal ergenlik evreleri (12)

2.1.5. Pubertede Büyüme Atağı

Puberte süt çocukluğundan sonra büyüme atağının en yüksek olduğu ikinci dönemdir. Bu dönemde erişkin boyun yaklaşık %18 i kazanılır. Pubertal büyüme atağının zamanı cinsiyete göre farklılık gösterir. Kızlarda erkeklerden yaklaşık 2 yıl önce başlar (5).

Pubertal büyüme 3 döneme ayrılabilir. İlki pubertal büyüme atağından önce görülen büyümenin en yavaş olduğu peripubertal büyüme dönemidir. İkincisi zirve uzamanın gerçekleştiği büyümenin en hızlı olduğu dönemdir. Üçüncüsü epifiz füzyonuyla birlikte büyümenin azaldığı son dönemdir (8).

Kızlarda büyüme atağı Tanner evre 2-3 meme gelişiminde, erkeklerde ise Tanner 3-4 genital gelişimde gerçekleşir. Bu dönemde kızların zirve büyüme hızı $\cong 8,3$ cm/yıl ve görüldüğü yaş ortalama 11,5 yaş iken erkeklerin zirve büyüme hızı $\cong 9,5$ cm/yıl ve görüldüğü ortalama yaş 13 yaşdır. Kızlar menarşa kadar büyümelerini büyük ölçüde tamamlarlar. Bu dönemden sonra büyümelerinin yaklaşık %2-3 kalmıştır ve yıllık 5-7 cm uzarlar. Her iki cinsiyette de büyüme atağı yaklaşık 2 yıl sürer. Kızların pubertede boy kazanımı yaklaşık 20-25 cm, erkeklerin boy kazanımı yaklaşık 25-30 cm'dir (5).

Pubertal büyümeden sorumlu başlıca hormonlar cinsiyet hormonları ve büyüme hormonudur. (BH). BH İnsülin benzeri büyüme faktörü-1 (İGF-1) üretimini uyararak pubertedeki büyümeyi artırır. Cinsiyet hormonları ise iki yoldan büyümeye katkı sağlar. Birincisi cinsiyet hormonlarının BH ve İGF-1 i uyarması ve bu sayede dolaylı yoldan pubertal büyümeyi uyarmasıdır. İkincisi ise cinsiyet hormonlarının lokal İGF-1 ve diğer faktörlerinin üretimini artırarak kıkırdak ve kemik doku üstüne doğrudan etkili olmasıdır (8).

2.1.6. Puberte Başlamasına Etki Eden Faktörler

Dünya genelinde normal bireyler arasında pubertenin zamanlaması, ilerlemesi ve matürasyonu farklılıklar göstermektedir. Bu farklılıklar genetik, nöroendokrin faktörler ve genel sağlık, beslenme, egzersiz, kimyasallar gibi çevresel faktörlerden kaynaklanmaktadır. Avrupa`da adet görme yaşı, 19.yüzyılın ortalarında yaklaşık 17-

18 yaş iken daha sonraki dönemlerde beslenme ve sağlık standartlarının iyileşmesiyle adet görme yaşının gerilediği görülmüştür (16).

Sağlıklı ergenlerde ergenlik zamanlamasındaki değişkenlik, genetik, çevresel ve diğer faktörleri içeren karmaşık düzenleyici mekanizmalar tarafından yönetilir. Beslenme durumu, evlat edinme, coğrafi göç ve duygusal refahın hepsinin pubertal zamanlama üzerinde etkisi vardır (5).

2.1.6.1. Metabolik etkenler

Özellikle kız çocuklarda beslenme alışkanlıklarının değişmesinin ve obezitenin erken puberte ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (17). Vücut kitle indeksi ile puberte başlangıç zamanı arasındaki ilişkinin adipoz dokunun önemli hormonlarından biri olan leptin ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (5).

Serum Leptin düzeyinin ergenliğe giren kız çocuklarında arttığı görülmüş ve normal üreme için gerekli olduğu saptanmıştır. Erkeklerde ergenlik döneminde leptin düzeyinin azaldığı görülmüştür (18).

Gastrointestinal sistem hormonu olan ghrelin, leptinden farklı olarak iştah ve metabolizmanın kontrolünde oreksijenik faktör olarak çalışır. Ghrelin puberte ve üremenin metabolik kontrolünde inhibitör etkilidir. Sıçan ve insanlarda yapılan çalışmalarda ghrelinin östradiol ve progesteron sekresyonunu azalttığı bildirilmiştir (19).

Çocukluk çağındaki obezite kızlarda erken puberte belirtilerine erkeklerde de puberte gecikmesine sebep olabilir. Obez kızlardaki erken puberte sebebi yağ dokusunun artışıyla androjenlerin periferik aromatisasyonu artar, bu durum sonucunda östrojen artar ve seks hormon bağlayıcı globülin seviyesi azalır bu sebeple hiperandrojenemi görülür. Obezitenin getirmiş olduğu hiperandrojeneminin yanı sıra metabolik sendrom ve PKOS'da obezitenin sekonder göstergeleridir (20).

2.1.6.2. Genetik Etkenler

Genetik faktörler: Puberte zamanlamasını temel olarak genetik faktörler belirler. Önceki epidemiyolojik çalışmalar ve genetik yaklaşımlar, ergenlik başlangıcındaki değişkenliğin yaklaşık %50-80'inin genetik kontrol altında olduğunu

göstermektedir (21).Kızların menarş tarihinin annesine benzer olması, tek yumurta ikizlerinin menarş tarihleri arasında en fazla 2 ay olması, aynı etnik kökene sahip bireylerin menarş tarihlerinin benzer olması menarş üzerinde genetik faktörlerin etkinliğini düşündürür (22).

Geçtiğimiz on yıl, SPP için bir dizi temel genler olan kisspeptin geni (KISS1), kisspeptin reseptör geni (KISS1R), makorin ring finger protein 3 (MKRN3) ve Delta-like non-kanonik Notch ligandı 1 (DLK1) tanımlandı. DLK1 gen mutasyonunun, ailesel SPP prevalansı ile ilişkili olduğu bildirilmektedir ve MKRN3 genin fonksiyon kaybı mutasyonları, SPP'nin en yaygın genetik etiyolojisini oluşturmaktadır. Nadir genetik varyantların yanı sıra, son yıllarda metabolik komorbiditelerin SPP'nin baskın nedeni olarak ortaya çıkması dikkati çekmektedir. Çocukluk çağı obezitesi salgını, SPP için önemli bir eşlikçi olarak hizmet etmekte ve beslenme ve metabolik ipuçlarının HPG eksenini üzerindeki etkisini öne sürmektedir. Çocukluk çağı obezitesinin hem erkeklerde hem de kızlarda pubertenin başlangıcı ve gelişimi üzerindeki etkilerini destekleyen açık kanıtlar bulunmaktadır. Çocukluk çağı obezitesi ve PP, her ikisi de metabolik sendrom, tip 2 diyabet ve insülin direnci için önemli risk faktörleridir. İnsanlarda yapılan genom genişliği ilişkilendirme çalışması (GWAS), daha erken menarş yaşı ile de ilişkilendirilen birden fazla VKİ artırıcı aleli tanımlamıştır, bu da çocukluk çağı obezitesi ve SPP'nin genetik olarak birlikte düzenlendiğini daha da doğrulamaktadır (23).

2.1.6.2. Çevresel Faktörler

Çevresel faktörler puberte başlangıç zamanının değiştirilebilir etkenlerinden biridir. Bu etkenler içinde beslenme, çevre kirliliği, böcek ve tarım ilaçları, coğrafi konum, stresli yaşam ve endokrin bozucu kimyasal maddeler maruziyeti sayılabilir (24–26).

Çevresel faktörler içinde en çok tartışılan etken endokrin bozucularıdır (EB). Endokrin bozucu maddeler endokrin sistem üzerinde etkili olup hormon benzeri işlev görerek hormon işlevselliğini bloke edip uygunsuz hormon aktivitesini etkileyerek hormonal dengeyi bozan kimyasal ve hormonal maddelerdir (27). Bu etkiler nesiller boyu aktarılabilir ve hipotalamo- hipofiz aksı, üreme sistemi ve meme dokusunu etkileyerek pubertal gelişimi etkilemektedir (28). Bu endokrin bozucu maddelerin

çoğu sentetik kimyasallardan oluşmaktadır ancak bazıları da doğal bitkisel içeriklerde bulunan fitoöstrojenlerdendir. İnsanlar günlük yaşamda en çok Bisofenol A (BPA) ve fitatlar olmak üzere iki endokrin bozucuya maruz kalır. BPA plastiklerde bulunur ve östrojenik etkisinden dolayı erken puberteye yol açabilir (29). Fitatlar ise gıda ambalajlarında, plastiklerde, oyuncaklarda, tıbbi ürünlerde ve kozmetik eşyalarında sıkça rastlanmaktadır (30)

2.1.7. Pubertede Kemik Büyümesi ve Mineral Yoğunluğu

Pubertede büyümeyle birlikte kemik uzaması da hızlanır ancak kemik mineral yoğunluğu kemik büyümesinin gerisinde kalır. Büyüme önce kemiğin uzunluğunda ardından genişliğinde gerçekleşir. Daha sonra kemik mineral içeriği ve yoğunluğu artar (31). Zirve mineralizasyona kızlar 14-16 yaşında, erkekler 17,5 yaşında ulaşırlar. Bu zirveler büyüme atağı zirvesinden sonra gerçekleşirler (5). Kızlarda vücut kalsiyumun yarısı erkeklerde de yarısı ile üçte ikisi pubertede birikir. Kemik mineral yoğunluğunun cinsiyet steroidlerinin yanı sıra genetik, beslenme farklılıkları, egzersiz ve büyüme hormonu gibi faktörlerden etkilenir. Pubertal dönemde kalsiyum alımı ile kemik mineral yoğunluğu arasında zayıf da olsa bir bağlantı vardır. Bu bulgu zirve kemik mineralizasyonun elde edilmesinde en önemli faktörün ergenliğe giriş zamanlaması olduğunu gösterir (31).

2.1.8. Pubertede Kemik Yaşı Değişimi

Kemik yaşı (KY) fizyolojik maturasyonun göstergelerinden biridir. Kemik yaşı değerlendirmesi el-bilek, diz veya dirsek radyografileri ile o popülasyona ait kemik yaşı standartları karşılaştırılarak yapılır (32).

Kemik yaşı puberte başlangıcı ile her zaman ilişkili değildir çünkü kronolojik yaştan daha değişkendir. Buna rağmen kemik yaşı; menarş yaşını, erken, normal veya gecikmiş puberteyi öngörmeye, pubertenin ilerleme hızını değerlendirmeye, ön görülen erişkin boyu hesaplamada önemli bir yol göstericidir. Kemik yaşı ile takvim yaşı arasındaki fark 2 standart sapmadan (SD) fazla olması anlamlıdır. Çocukluk döneminde kemik yaşının 1 yaşa kadar adölesan dönemde 2 yaşa kadar fark olması normaldir. İskelet olgunlaşması kızlarda aynı takvim yaşındaki erkeklerden daha

ileridir. El bilek grafisine göre 11 yaşındaki kız çocuğu ile 13 yaşındaki erkek çocuğun kemik yaşı eşdeğerdir (31).

2.1.9. Vücut Kompozisyonu Değişimi

Yağsız vücut kütlesi, iskelet kütlesi ve vücut yağ yüzdeleri, ergenlik öncesi erkekler ve kızlar arasında eşittir ancak erkeklerde ergenlikte toplam vücut kemik kütlesi ve yağsız kütle artmaya devam ederken; kızlarda sadece vücut yağı ve yağsız kütle artar. Yağsız vücut kütlesindeki artış kızlarda 6 yaşında, erkeklerde 9,5 yaşında başlar ve ergenlikte vücut kompozisyonundaki en erken değişikliktir. Erişkin erkekler kadınların 1,5 katı yağsız vücut kütlesine ve neredeyse 1,5 kat daha fazla iskelet kütlesine sahipken, kadınlar erkeklerden iki kat daha fazla vücut yağına sahiptir. Erkeklerde omuzlar genişler ve kadınlarda kalçalar ergenlik döneminde genişler (5)

2.1.10. Erken Puberte Varyantları

Erken yaşta gelişen sekonder cinsiyet karakterleri altta yatan herhangi bir patolojiye bağlı olmadan ilerleme göstermezse bu durum normal varyant erken pubertedir (NVEP). NVEP genellikle izoledir tabloya ikincil bulgu eşlik etmez. Mevcut durumun hastalığa dönüşme riskinden dolayı varyant durumlar yakın takip gerektirir. NVEP tipleri; Prematür Telarş (PT), Prematür Adrenarş (PA) ve Prematür Menarştır (PM) (5).

2.1.10.1. Prematür telarş

Kızlarda 8 yaşından önce izole meme büyümesinin görülmesidir. Erken puberte varyantları içinde en sık görülen formdur. Meme gelişimi uniletareal / bilateral, simetrik /asimetrik olarak görülebilir. Genellikle Tanner evre 3 ile kendini sınırlar daha ileri formda görülmemektedir. PT 'da diğer sekonder cinsiyet karakterlerinde değişim görülmemektedir. Büyüme ve kemik yaşı ilerleme hızları normaldir (33). İzole prematür telarşı olan çocuklar pubertenin ilerleyişi açısından takip edilmelidir. Prematüre telarş olan çocuklar takiplerinde Santral Puberte Prekoks'a (SPP) dönebileceği unutulmamalıdır (5)

2.1.10.2. Prematür adrenarş – pubarş

Prematür adrenarş (PA) adrenal bez zona retikularis erken aktivasyonu sonucunda adrenal androjenlerin artışı olarak tanımlanmaktadır. Prematür Pubarş ise PA klinik özelliklerinin kız çocuklarında 8 yaşından erkek çocuklarında 9 yaşından önce başlaması olarak tanımlanmaktadır. PA’da pubis veya aksillada kıllanma görülür. Plazma DHEAS düzeyinde hafif artış görülür (40-115 mcg/dl), ciltte yağlanma, akne oluşumu, erişkin tipi ter kokusu oluşur bu değişimlere meme büyümesi veya testis gelişimi eşlik etmez (34).

2.1.10.3. İzole prematüre menarş

İzole prematür menarş, PA ve PT’tan daha nadir görülen bir durumdur. Diğer puberte bulguları olmadan erken yaşta görülen vajinal kanama olarak tanımlanır. İzole prematür menarşı olan kız çocuklarında bakılan pelvik ultrasonda ve gonadotropin düzeyinde çarpıcı özellik yoktur. Etiyolojisi tam olarak aydınlatılamamıştır ancak dolaşımda salınımda olan östrojene karşı endometriumun aşırı duyarlılığı veya HHG aksının geçici aktivasyonu neden olarak gösterilir (35). Prematür menarş bir dışlama tanısıdır. Ayrıcı tanısında SPP, travma, yabancı cisim, eksojen östrojen alımı, üretral prolapsus, vulvovajinit, cinsel istismarı düşünmek gerekir. Yenidoğan döneminde östrojen çekilmesine bağlı izole prematür menarş görülebilir fizyolojiktir (36).

2.2. PUBERTE PREKOKS

Kızlarda 8 yaşından önce meme büyümesi, erkeklerde 9 yaşından önce testis volümünün 4 ml olması erken puberte (puberte prekoks) olarak adlandırılır (37).

Puberte erkence, kızlarda meme büyümesinin 8-9 yaşlarında başlaması, erkeklerde 9-10,5 yaşları arasında testis volümünün 4 ml üstüne çıkması olarak tanımlanır (38).

Bir diğer tanımlama ise pubertenin ilerlemesine göre yavaş ilerleyen puberte ve hızlı ilerleyen pubertedir. Bu iki tanımlanın özellikleri Tablo 5 (brook 2019 syf 263) te verilmiştir (5).

Tablo 5. pubertenin ilerlemesine göre sınıflandırılması (5).

		HIZLI İLERLEYEN PUBERTE PREKOKS	YAVAŞ İLERLEYEN PUBERTE PREKOKS
KLİNİK	Pubertal evre	Bir evreden diğerine geçiş 3-6 ay arasında	Erken puberte belirtisinin gerilemesi / aynı kalması
	Büyüme hızı	Yılda 6 cm'den fazla uzama	Yaşa göre normal uzama hızında büyüme
	Kemik yaşı	Genellikle 2 yaş kadar ilerde	Değişken olmakla birlikte genellikle takvim yaşından 1 yaş ilerde
	Öngörülen erişkin boy	Hedef boyun altında veya büyüme hızı azalır trendde	Hedef boy aralığında
PELVİK USG	Uterus	Uterus uzunluğu \geq 34 mm, volüm \geq 2 ml	Uterus uzunluğu $<$ 34 mm veya volüm $<$ 2 ml
		Endometrial kalınlaşma mevcut	—
HORMONAL DEĞİŞİM	Östradiol	Bilgilendirici değil, ölçülebilir miktarda	Ölçülemez düzeyde
	GnRH stimülasyonu sonrası LH düzeyi	Pubertal aralıkta LH \geq 5 U/L	Prepubertal düzeyde
	Bazal LH düzeyi	\geq 3 IU/L	—

Puberte prekoks daha önce bahsettiğimiz gibi alta yatan patofizyolojiye göre sınıflandırılmaktadır:

- Santral Puberte Prekoks (gonadotropin bağımlı)
- Periferik Puberte Prekoks (PPP) (Gonadotropin bağımsız)
- Normal Puberte Varyantları (prematür telarş, prematür pubarş, prematür menarş) (39)

SPP'ta HHG aksı aktiftir. Periferik puberte prekoks gonadotropinlerden bağımsızdır, eksojen seks steroidleri bu patolojide rol oynamaktadır (40).

Santral puberte prekoks: SPP, HHG aksının erken aktivasyonu sonucunda GnRH salımına bağlı olarak gonadotropin kan düzeyinin artışı sonucunda gelişir. Bu

nedenle santral puberte prekoks, gonadotropin bağımlı puberte prekoks olarak da adlandırılır (41).

GnRH nöronları üstündeki negatif feedback kalkması ve GnRH uyarıcıların ön plana çıkması ile GnRH salınımı başlar. Bu durum sonucunda LH baskın pulstatil hipofizer gonadotropin salınımı oluşarak gonadlar uyarılır (42). Bu uyarımlar sonucu kız çocuklarında telarş ve pubarş görülür, erkek çocuklarında testis volümünde artış ve pubarş gelişir (42).

Santral puberte prekoks etyolojisi:

SPP vakalarının %75 inde etyolojisi idiopattiktir (43). Kızlarda vakaların %90'ı idiopatik sebeplerle oluşurken erkeklerde %60-70'inde organik patolojiler rol oynamaktadır (44). Kız çocuklarında merkezi sinir sistemi (MSS) tümörleri hastaların %10-15'inde görülür. Merkezi sinir sistem patolojileri erkek çocuklarda daha sık görülmektedir (45). Santral puberte prekokssta görülen en sık MSS lezyonu hipotalamik hamartomdur (HH). 4 yaşından önce HH tanısı alan hastaların %10'unda SPP görülmüştür (40). Lezyon epizodik olarak GnRH salgılanması yapar. Puberte prekoksun 2 yaşından önce görüldüğü ve SPP düşünölen durumda kranial görüntölemede izointens tümör varlığında hipotalamik hamartomdan şüphelenmelidir (40) (44). Hipotalamik hamartom dışında astrositom, ependimom pinealom, optik ve hipotalamik gliom, hidrosefali, travma ve kistlerdir (46). SPP kranial ışınlama sonucunda nadir olarak görülse de komplikasyon olarak karşımıza çıkabilmektedir. Nörofibromatozis tip 1, meningomyelosele, neonatal ensefalopatili hastalarda SPP sıklığının arttığı görülmüştür (43).

Tablo 6. SPP etiyojisi (44)

İDİOPATİK	-SPORADİK -FAMİLİYAL
MSS TÜMÖRLERİ	-HİPOTALAMİK HAMARTOM -OPTİK GLİOM -ASTROSİTOM
MSS AİT DİĞER NEDENLER	-MALFORMASYONLAR (HİDROSEFALİ) -ARAKNOİD KİST -KAFA TRAVMASI -ENSEFALİT -BEYİN APSESİ -KRANİYAL İŞINLAMA -VASKÜLER LEZYONLAR
GENETİK MUTASYONLAR	-KISS1R/GRP54 -KISS1 -MKRN3
SEKS STEROİD HORMONLARINA KRONİK MARUZİYET	-GEÇ BAŞLANGIÇLI KONJENİTAL ADRENAL HİPERPLAZİ TEDAVİSİ SONRASI -TEDAVİ SONRASI MC. CUNE ALBRIGHT SENDROMU
ULUSLARARASI EVLAT EDİNİLME	
ENDOKRİN BOZUCULAR	

2.2.1. Santral Puberte Prekoksta Klinik Bulgular

Klinik bulgularda ilerleme bazı olgularda yavaş tempodayken (yavaş ilerleyen puberte), bazı olgularda hızlı seyir göstermektedir (hızlı ilerleyen puberte) (5).

Kızlarda östrojen etkisi ile ilk bulgu meme büyümesidir. Obez olgularda meme muayenesinde dikkatli olunmalıdır. Lipomasti nedeni ile daha ileri bir evrede olarak değerlendirilebildiği gibi bazen de glandüler dokunun palpasyonu zor olabilmektedir. Ayrıca yine östrojen etkisi ile dış genitelyada labium minörlerde büyüme, vajenin pembe renk alması ve vajinal sekresyon görülür. Erkeklerde ise SPP ilk bulgusu testis hacimlerinde artıştır. Testislerde büyüme simetrik gözlenirken testosteron etkisi penis boyunda büyüme görülmektedir. Her iki cinsiyette büyümede hızlanma izlenirken kızlarda yağ dokusunda artış, erkeklerde ise kas kitlesinde artış görülmektedir (40).

Erken ergenlik şüphesi ile başvuran hastalarda öncelikle ilk değerlendirme ayrıntılı öykü alma ile başlar. Alınan detaylı anamnezde ikincil cinsiyet gelişiminin başlangıç zamanı, antenatal ve postnatal öykü, aile bireyleri varsa kardeşlerinin puberte başlangıç zamanı, anne menarş yaşı ve pubertal gelişim öyküsü, ilaç kullanımı, cinsiyet steroidlerine maruziyet öyküsü, kafa travması öyküsü, baş ağrısı görme bozuklukları, epileptik nöbet varlığı ve MSS ait bulgular sorgulanmalıdır (7,47,48).

Anamnez alındıktan sonra detaylı fiziksel muayene ve puberte muayenesi yapılmalıdır. Boy ve kilo ölçülmeli vücut kitle indeksi hesaplandıktan sonra antropometrik değerlendirmeleri cinsiyet ve yaşına göre yapılmalıdır. Anne ve baba boyu ölçülerek hedef boy hesaplanmalıdır. İkincil cinsiyet özellikleri Tanner-Marshall evrelemesine göre evrenmelidir (40,49).

Pubertenin takibi fiziksel değişikliklerin izlenmesiyle yapılır (39).

2.2.2. SPP Tanısı Nasıl Konulur?

SPP tanısı için laboratuvar testleri, kemik yaşı değerlendirilmesi, pelvik ultrasonografi (USG) değerlendirmesi, kranial manyetik rezonans görüntüleme (MRG) incelemesi yapılmaktadır (50).

2.2.3. Laboratuvar Testleri

Puberte prekoks tanısı için LH, FSH ve gonadal seks steroidlerinin kan düzeyleri bakılmalıdır (51). Gonadotropin düzeylerini değerlendirmek için İmmüno florometrik (İFMA), immünokemilüminesans (İCMA), elektrokemilüminesans (ECL) gibi ölçüm yöntemleri mevcuttur. Ölçüm yöntemlerinin farklı referans aralıkları mevcuttur. Örneğin İFMA kullanılarak yapılan ölçümde bazal LH >0,6 IU/L, GnRH stimülasyon testinde uyarılmış LH >6,9 IU/L olması pubertaldir. İCMA yöntemi kullanılarak yapılan ölçümlerde bazal LH > 0,3 U/L, pik LH >5U/L olması puberte lehine değerlendirilmektedir (52). Gonadotropin stimülasyon testi bazal LH ve bazal FSH değerleri pubertal / prepubertal ayrımı yapılamadığı zamanlarda 2,5 mcg/kg GnRH intravenöz şekilde uygulanır (53). Testte kullanılan kısa etkili GnRH veya GnRH agonisti intravenöz olarak uygulandıktan sonra serum LH ve FSH'ın 0, 30,60, ve 90. dakikalarda bakılır (54,55). Test yapılan hastalarda LH baskın yanıt oluşturması, pik LH değerinin İCMA ve ECL ile 5 U/L üzerinde olması, pik LH/FSH oranının 0,66 dan

yüksek olması pubertal yanıt olarak değerlendirilir (12,50). Ayrıca kızlarda östrojenin düzeyi 12 pg/mL, erkeklerde testosteron düzeyi 20 ng/dL' nin üstünde olması pubertal olarak değerlendirilir ancak bir tanı kriteri olarak kabul edilmemektedir. GnRH agonisti testinde, overin gonadotropin duyarlılığının değerlendirilebilmektedir. Östrodiol seviyesinin 34 pg/mL veya daha yüksek olması, ergenliği belirlemede yaklaşık olarak %90 duyarlılık ve 60 pg/mL veya daha yüksek olması ise %95 özgüllük sunmaktadır (56)

Kemik yaşı tayini: kemik yaşı tayini SPP tanısını koymak ve tedavi başlandıktan sonra tedavi gidişatını değerlendirmek için kullanılmaktadır (49). Kemik yaşı tayini çocuğun dominant kullanmadığı elin grafisine bakılarak yapılır. Referans olarak kemik yaşı atlasına göre değerlendirilir, en çok başvurulan atlas Greulich & Pyle kemik yaşı atlasıdır (57). Çocuğun mevcut boyu, cinsiyeti ve iskelet olgunluğuna dayanarak nihai yetişkin boyunu tahmin etmek için Bayley-Pinneau Yöntemi kullanılmaktadır. Tahmini öngörülen boy hesaplaması yetişkin boyu öngörmek için tasarlanmış cinsiyete özgü tablolar kullanarak hesaplanmaktadır (58). Kemik yaşı ölçümü değerlendirilirken ölçülen kemik yaşı (KY), çocuğun takvim yaşından (TY) +2 SDS ilerde olması Puberte prekoks (PP) açısından anlamlıdır (49).

Pelvik ultrasonografi (USG): Pelvik USG iç genital organlar hakkında (overler ve uterus) bilgi veren ve PP tanısı ve takibi için önemli non invaziv görüntüleme yöntemidir. Kızlarda iç genitelyanın östrojene maruziyeti hakkında bilgi verir (59). Pelvik usg ile uterus ve over boyutlarının ölçümü, overde kistik yapıların belirlenmesi ve neoplastik durumların belirlenmesi için önemlidir (59). Uterus korpus uzunluğunun 35 mm üstünde ölçülmesi, over hacminin 2 ml üstünde ölçülmesi SPP lehine bulgulardır (60).

Manyetik rezonans görüntüleme: SPP merkezi sinir sistemi lezyonlarının bulgusu olarak karşımıza çıkabilir. Santral puberte prekoks tanısı konulduktan sonra santral patolojileri ekarte etmek için kranial görüntüleme tomografi veya manyetik rezonans görüntüleme ile yapılabilir. Kızlarda SPP daha çok idiyopatikken erkek çocuklarında genellikle organik patolojiler sonucu görülmektedir. Kranial görüntüleme 6 yaşından küçük kız çocuklarına, erkek çocuklarına, hızlı ilerleyen ergenlik bulgusu, abartılı LH yanıtları olan ve nörolojik bulgusu olan çocuklara

yapılmalıdır 6 yaşından büyük kız çocuklarında kranial görüntüleme yapılması tartışmalıdır (61)

2.2.4. SPP Tedavi

Puberte prekoksta altta yatan patoloji pulstatil salgılanan gonadotropin hormonlarıdır. Tedavide asıl amaç gonadotropinin pulstatil salınımını baskılamaktır. Tedavi ile pubertal gelişimin baskılanması, kemikte epifiz hatlarının erken kapanmasının önlenmesi ve buna bağlı olarak puberte sonu final boyun kısa kalmasının engellenmesi, çocuğun ilerleyen dönemde psikososyal iyilik halinin sağlanması, erken östrojen maruziyetine bağlı komplikasyonların engellenmesi amaçlanmıştır (62).

SPP nedeni MSS kaynaklı ise öncelikli olarak nedene yönelik tedavi yapılır, cerrahi rezeksiyon morbidite ve mortalite riski taşımakta olup lezyon tam rezeksiyonu yapılmadığı durumlarda PP devam etmektedir (63).

SPP tedavisinde GnRH agonistleri kullanılmaktadır (cilt altı, intranazal, intramusküler). Günlük veya depo olarak uygulandığı için serumda sabit konsantrasyon oluşturarak, hipofiz bölgesinde GnRH tedavisine bir süre sonra duyarsızlık (hipofizer GnRH reseptörlerinde down-regülasyon) gelişir. Hipofizer FSH ve LH salınımı baskılanmaktadır (62). Pulsatil LH ve FSH salınımının azalması gonadlardan steroid yapımını azaltarak gametogenezi baskılar (63). Medikal tedavide en çok kullanılan GnRH analogları triptorelin ve leuprolid asetattır. Tedavide etkinliği sağlamak için en önemli etken tedavinin düzenli kullanılmasıdır. Uzun etkili depo formları cilt altı tedavisine göre daha etkindir ve hasta uyumu sebebiyle daha çok tercih edilmektedir (62). En yaygın kullanılan uzun depo preparatları triptorelin ve leuproliddir. Depot preparatlar genellikle ayda bir yanıt alınmadığı durumlarda 21 günde bir şekilde yapılmaktadır (64). Depot GnRH formu olan leuprolide asetat Amerika Asya ve Avrupa'da en çok kullanılan GnRH formudur. ABD'de başlangıç dozu 0,3 mg/kg dır. Minimum doz 7.5 mg, maksimum doz 15 mg'dır. Avrupa ve Asya standart olarak 3,75 mg (4 haftada bir) belirlenmiştir (65).

Triptorelin tedavide 1-3-6 aylık preparatlar olarak kullanılabilir. 3 aylık preparatında 11,25 mg, 6 aylık preparatında 22,5 mg doz bulunmaktadır. Bu preparatların HHG aksını başarılı şekilde baskıladığı gösterilmiştir (66).

Tedavi sırasında görülebilecek yan etkiler:

Çocuklarda GnRH analoglarına bağlı yan etki çok sık görülmez, aşağıda belirtilen yan etkiler genellikle tolere edilebilir yan etkilerdir.

- Vajinal kanama: ilk enjeksiyon sonrası artan LH ve seks steroidlerinin etkisi ile geçici çekilme kanaması görülebilir.
- Cilt bulguları: kas içi enjeksiyon yapılan yerde endürasyon, eritem ve steril apse gelişebilir (%3-13).
- Menapozal bulgular: uykusuzluk, duygudurum değişikliği, bulantı, sıcak basması ve baş ağrısı nadiren görülmektedir.
- Kilo alımı: GnRH analog tedavisinin kilo alımına nedeni olduğuna yönelik çalışmalar olmakla birlikte vücut ağırlığına etkisinin olmadığını ileri süren çalışmalar da vardır (67,68).

2.2.5. SPP Tedavinin İzlemi

Gonadotropin analogu düzenli uygulanmalı ve tedavi etkinliği 3-6 ayda bir kontrol edilmelidir. Tedavi etkinliği için takip edilen ölçütler; klinik bulgularda gerileme pubertal ilerlemede duraklama, LHRH testi ile LH yanıtının baskılanmasıdır.

Tedavi etkinliğini değerlendirmek için takip edilecek bulgular:

- Final boya ulaşıncaya kadar belirli aralıklarla (3 -6 ayda bir) vücut ağırlığı, boy, büyüme temposu, ikincil cinsiyet özelliklerinin gelişimi takip edilmelidir.
- 3 aylık aralıklarla GnRH enjeksiyonu sonrası her iki cinsiyette bazal LH, erkeklerde total testosteron bakılmalıdır.
- Tedavi başladıktan 6 ay sonra GnRH uyarı testi ile LH yanıtının baskılanması incelenmeli ve USG ile over ve uterus boyutları değerlendirilmelidir.
- GnRH analog tedavisi ile baskılanma sağlanamayan olgularda önce doz artışı, gerekirse 28 günlük sürenin 21 güne düşürülmesi denenebilir

2.2.6. SPP Tedaviyi Ne Zaman Keselim?

SPP kesin tedavisi süresi olmamakla birlikte kızlarda 11-11,5 yaşına geldiğinde, kemik yaşı 12-12,5 yaşa geldiğinde tedavinin kesilmesi önerilmektedir (69). Tedavi kesimi çocuğun psikososyal durumuna göre de karar verilmelidir. Tedavi kesimi sonrası pubertal bulgular aylar içinde başlar, tedavi kesimi sonrası menarş görülme zamanı yaklaşık olarak 16. Ay olarak belirtilmiştir (70).

2.3. PUBERTE VE OBEZİTE

2.3.1. Obezite

Obezite; aşırı kalori alımından kaynaklanan pozitif enerji dengesinin sonucudur ve yetersiz fiziksel aktivite; çeşitli genetik, davranışsal ve çevresel faktörler tarafından etkilenir (71). Dünya sağlık örgütü obeziteyi vücut yağ içeriğinde anormal bir durum veya bireyin sağlık durumunu etkileyen veya kötüleştiren aşırı yağ dokusu olarak tanımlamaktadır (72).

Vücuda alınan kalori miktarının harcanan kalori miktarından fazla olması sonucunda vücutta yağ birikimi olur bu da karşımıza obezite olarak çıkmaktadır (73). Obezite her yaş grubunda, her iki cinsiyette ve tüm etnik gruplarda görülmektedir. 2 yaşın altındaki veya boyu nüfus ortalamasının 2 SDS altında olan çocuklarda obezite tanımı uluslararası referans tabloları dikkate alınarak boya göre ağırlık ölçümü üzerinden yapılmaktadır (74). 2 yaşından büyük çocuklar için obezite tanımı; VKİ'ne ve yaş ve cinsiyete göre nüfus tablolarının yüzdelik dilimine göre belirlenir (74,75) VKİ kilogram cinsinden vücut ağırlığının; metre cinsinden boyun karesine bölünmesiyle ölçülür (kg/m²) (75) Pediatrik yaş grubunda aşırı kilo ve obeziteyi tanımlamak için cinsiyete özgü yaşa göre VKİ yüzdelik eğrileri kullanılır. VKİ'ne göre VKİ percentili 85 percentil ile 95 percentil arası olan çocuklar fazla kilolu, VKİ percentili 95 percentil üstünde olan çocuklar obez olarak tanımlanmaktadır (76–78)

Son yıllarda obezitenin yaygınlığı küresel bir salgın haline gelecek kadar önemli ölçüde artmıştır. Obezite prevalansında hem gelişmiş hem de gelişmekte olan ülkelerde sırasıyla %23 ve %13 oranında artış olmuştur (79) Buna karşılık 5 yaş altı çocuklarda aşırı kilonun genel prevalansı son 20 yılda %4,8'den %6,1'e çıkmıştır

(80,81) Mevcut eğilimler devam ederse 2025 yılında 70 milyon çocuğun aşırı kilolu veya obez olacağı düşünülmektedir (81)

Çocukluk ve ergenlik döneminde obezite, küresel sağılıktaki en önemli konulardan biri olmaya devam etmektedir. Son 40 yılda, her yaştan çocukta obezite dünya çapında artmıştır (82). Obezite prevalansı ırksal, etnik ve sosyoekonomik faktörlere göre değişir ve ilerleyen yaşla birlikte artar. Çocukluk çağı obezitesi yetişkinliğe kadar izlenmiştir (83).

Çocukluk çağı obezitesinin kısa ve uzun vadeli sonuçları vardır. Bunlar, tip 2 diyabet, hipertansiyon, dislipidemi, alkolsüz yağlı karaciğer hastalığı, obstrüktif uyku gibi daha önce yetişkinlerde neredeyse özel olarak ortaya çıkan hastalık ve bozukluk risklerini içerir (82). Uzun vadede, çocukluk döneminde obezite, kardiyovasküler hastalıklar ve bazı kanserler ve erken ölüm gelişme riskini artırır (83).

2.3.2. Obezite ve Puberte İlişkisi

Büyümenin ve pubertal gelişimin düzenlenmesinde beslenme durumu, enerji dengesi ve hormonların düzeyi belirleyicidir. Obezitesi olan çocuklar yaşlarına göre daha uzundur, doğrusal büyümede hızlanma ve iskelet olgunlaşmasının ilerlemesi ile yaşlarındaki zayıf çocuklara göre daha erken olgunlaşma eğilimindedir (84).

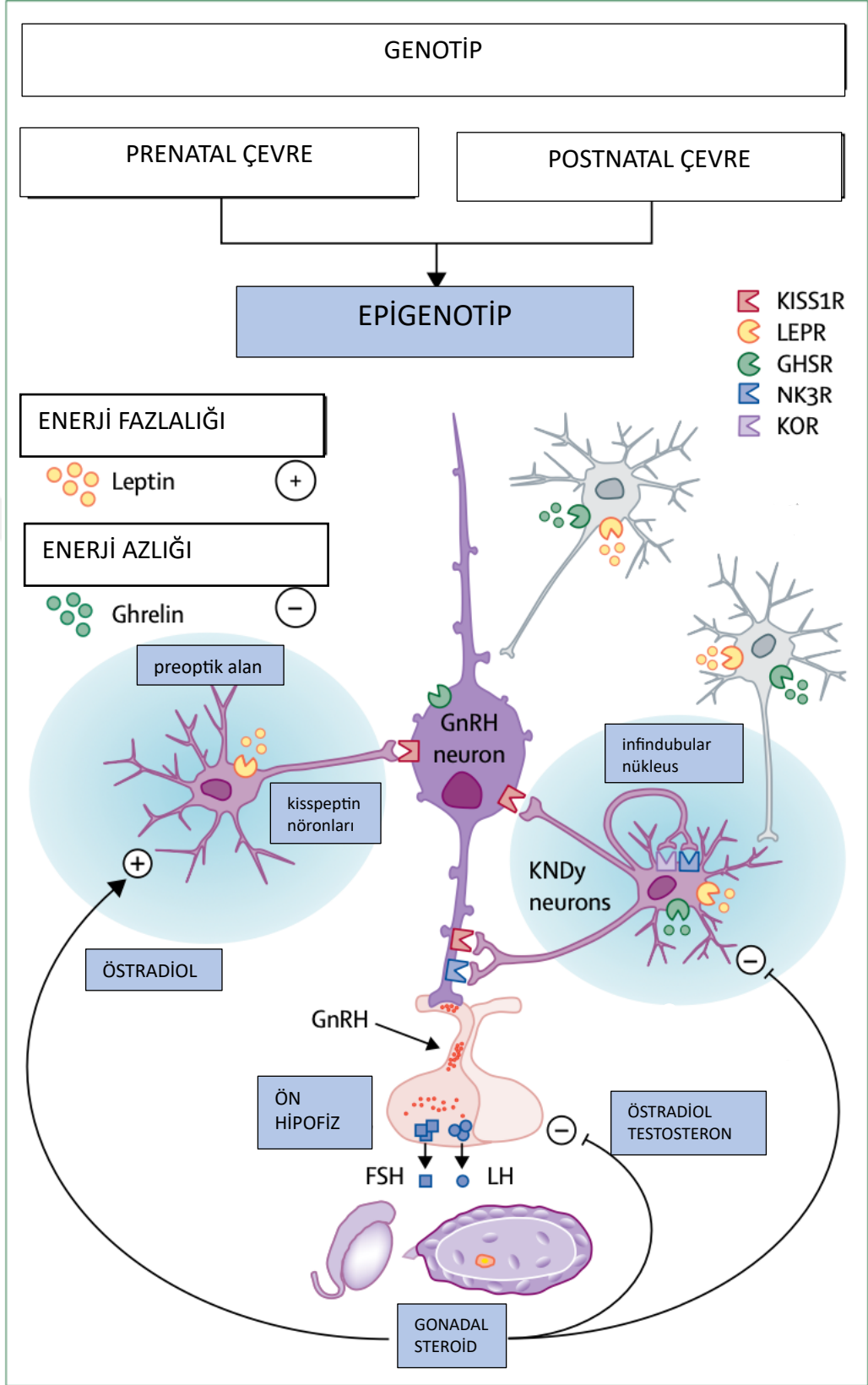
Pediyatrik obezite prevalansındaki artış, ergenlik başlangıcının azalan yaşına paralel olduğunu gösteren çok sayıda yayında bahsedilmektedir (85,86). Aşırı kilo, obezite ve erken ergenlik arasındaki bağlantı net olarak anlaşılmamıştır ancak farklı mekanizmalarla açıklanmaktadır. Leptin ve adipokinlerin yüksek seviyelerinin rol oynadığı öne sürülmektedir. Bunun yanı sıra insülin direncinin, adrenal androjen üretiminin artmasına ve adipoz dokusunda artan aromataz aktivitesini arttırarak, androjenlerin periferde östrojene dönüşümüne yol açmaktadır; tüm bu olaylar sonucunda obezitesi olan hastalarda erken ergenlik daha sık görülmektedir (87,88).

Yapılan çalışmalarda ergenlik başlangıcının klinik belirtilerinden önce GnRH nöronlarının aktivasyonun rol oynadığı görülmüştür. Ergenliğin başlangıcında düzenleyici hormonlarından uyarıcı ve inhibe edici mekanizmalardaki dengenin uyarıcılar yönünde bozulması ile GnRH sekresyonunun artması ergenliğin başlangıç bulgusudur (89).

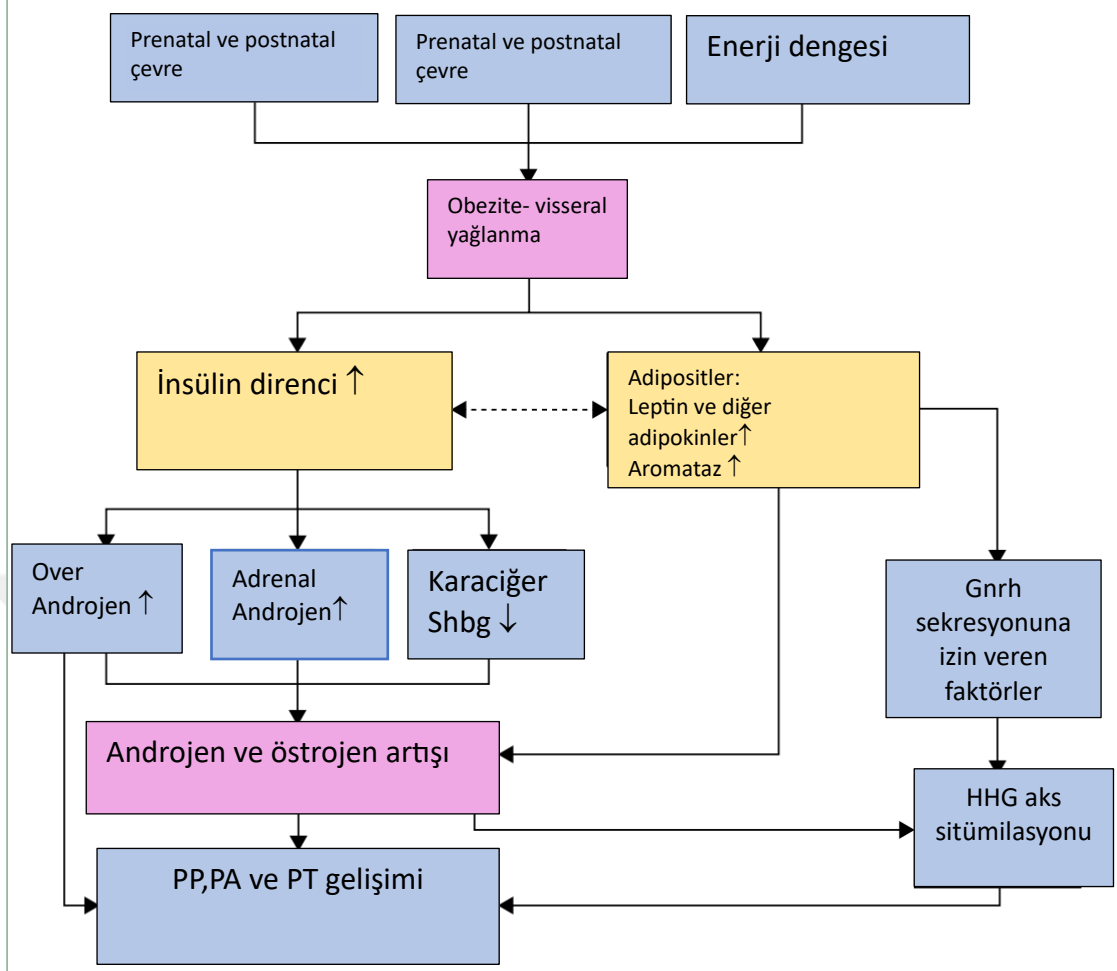
Çocukluk çağı obezitesi dünya çapında önemli bir halk sağlığı sorunudur ve obezite ile merkezi erken ergenlik (CPP) arasındaki ilişki uzun zamandır bilinmesine rağmen, bu ilişkinin altında yatan mekanizmalar hala belirsizdir. Hipotalamik yollar, vücut enerji durumu ile puberte başlangıcı arasındaki bağlantıdan sorumludur. Bu yollar arasında, GnRH nöronları, pubertenin başlangıcının merkezi kontrolü için birçok metabolik hormon ve nöropeptid GnRH nöronlarının işlevini sıkı bir şekilde düzenler. Pubertenin başlamasından önce HPG eksenindeki inhibisyonun ortadan kaldırılması dinamik Kisspeptin ve kisspeptin reseptörünün etkileşimi, Nörokinin-B, glutamat, leptin ve androjenlerin senkronize salınımı GnRH salınımını indükleyici olarak kabul edilirken, endojen opioid peptidleri gibi dinorfin A, gamma-aminobütirik asit (GABA), MKRN3 GnRH salınımının inhibitörleri olarak işlev görür (90)

Leptin ve insülinin Metabolizma ve Puberte üzerindeki rolü, çocukluk çağı obezitesinin ve erken pubertenin (CPP) altında yatan mekanizmalarını anlamak için önemli bir çerçeve sunar. Bu süreçler, vücut yağının ve enerji dengesinin düzenlenmesinden sorumlu temel hormonlar ve sinyal yolları arasındaki karmaşık etkileşimleri içerir. Metabolik rollerinin ötesinde, leptin GnRH nörosekresyonunu aktive eden bir faktör olarak hareket ederek pubertenin başlangıcını etkiler. Leptin bu etkisini 2 yolla yapar. Birincisi GnRH nöronlarında bulunan nöropeptid Y (NPY), aguti düzenleyici peptid (AgRP), proopiomelanokortin (POMC) ve gamma-aminobütirik asit (GABA) gibi nöropeptidler aracılığıyla direk LH salgısını uyarır (91). Ayrıca gherelin büyüme hormonu aracılığıyla GnRH sekresyonunu azaltır (92).

Obezite ve SPP ile ilişkili bir diğer faktör olan seramid hücresel sinyalizasyonda çeşitli rolleri olan bir lipid molekülüdür. Erken başlangıçlı obezitenin özellikle PVN'de seramid sentezini artırdığını, bu durumun da over noradrenerjik sisteminin olgunlaşmasını hızlandığı vurgulanmıştır. Bu olgunlaşma, ergenliğin erken başlamasına yol açabileceği öne sürülmektedir (93) Bu mekanizmaları anlamak, çocukluk çağı obezitesinin ve ilişkili üreme ve metabolik sonuçlarının yönetimi veya hafifletilmesi için müdahaleler geliştirmek açısından hayati öneme sahiptir



Şekil 5. Epigenetik değişiklikler, kalıtsal özellikler, çevresel maruziyetler, leptin ve kisspeptinin GnRH salınımında rolleri gösterilmiştir (92).



Şekil 6. Obezite, insülin direnci ve adipokin sekresyonu ile pubertal zamanlama ilişkisini gösteren hipotezler (94).

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışmamıza Ağustos 2019-Ağustos 2023 tarihleri arasında SPP tanısı alan 1014 olgu dahil edilmiştir. Bu çalışma Ankara Bilkent Şehir Hastanesi Klinik Araştırma ve Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır (Sayı no: E2-23-5418, Tarih: 01.11.2023). Olguların demografik özellikleri, antropometrik ölçümleri, pubertal muayenesi, başvuru anındaki FSH, LH, Östrojen seviyeleri, GnRH testi yapılan olgularda bazal ve pik FSH, LH yanıtları, kemik yaşı, pelvik ultrasonografisinde uterus, over boyutları ve endometriyum kalınlığı kaydedildi. Hastaların vücut ağırlığı Bari-med marka cihazla, boy ölçümleri stadiyometre ile yapıldı. Vücut kitle indeksi (VKİ) standart formül ağırlık (kg) /boy² (m²) kullanılarak hesaplandı. Antropometrik ölçümlerin standart sapma değeri (SSD), Çocuk Endokrinoloji ve Diyabet Derneği'nin (Child-Metrics) oksoloji hesaplama aracından ülkemize ait referans verilerine dayanarak hesaplandı (95) VKİ 1.04 ten küçük olan vakalar normal kilolu, 1,04 < ile < 1.64 arası olanlar fazla kilolu, 1,64 üstü olanlar obez olarak sınıflandı (96).

Çalışmaya alınan hastaların puberte muayenesinde, Tanner-Marshall evrelemesi kullanılarak kaydedildi. Laboratuvar tetkiklerinde FSH, LH ve estradiol (ARCHITECT Sistemi, Siemens) konsantrasyonları, immünokemilüminesans yöntemi (ICMA) kullanılarak ölçüldü. Bazal LH değeri > 0.3 mIU/ml üzerindeki olgular SPP olarak değerlendirildi. Bazal LH, FSH, E2 düzeyleri prepubertal olan ancak KY ilerde veya pelvik usg bulguları pubertal olan hastalara olan LHRH uyarı testi yapıldı. LHRH uyarı testi 100 mikrogram lüteinize hormon salgılatıcı hormon (LHRH Ferring 0.1 mg/mL flakon) intravenöz yoldan yapıldıktan sonra 0. 30. ve 60. Dk LH ve FSH düzeylerine bakıldı. Uyarılmış LH> 5 mIU/ml, uyarılmış LH/FSH oranı > 0,6 saptanan olgular SPP olarak değerlendirildi.

Vakaların KY tayini için dominant olmayan el grafisi çekildi. Olguların KY tayini Greulich- Pyle atlası kullanılarak değerlendirildi (57).

Çalışmaya dahil edilen olguların pelvik ultrasonografik incelemelerinde over boyutları, uterus korpus uzunluğu ve endometrium kalınlığı ölçüldü. Over hacmi longitudinal çap x antero-posterior çap x transvers çap x 0.5 formülüyle hesaplandı.

Uterus uzun aksının >35 mm, over boyutunun >2 ml ölçülmesi pubertal olarak değerlendirildi.

3.1. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Çalışmada yer alan sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu grafiksel olarak ve Shapiro-Wilks testi ile değerlendirildi. Sürekli değişkenlerin hiçbirinin normal dağılıma uymadıkları belirlendi. Değişkenlerin tanımlayıcı istatistiklerinin gösteriminde Ortalama±SS (standart sapma) ve Medyan (Minimum-Maksimum) değerleri verildi.

VKİ sınıflamasına göre meme evresi ve pubis evresi değişkenlerinin karşılaştırılmasında çapraz tablolar oluşturuldu, sayı (n), yüzde (%) ve ki kare test istatistiği verildi.

VKİ sınıflamasına göre başvuru yaşı, tedavi yaşı, ağırlık (SDS), boy (SDS), VKİ (SDS), Bazal FSH, Bazal LH, Bazal E2, Pik FSH, Pik LH, LH/FSH, kemik yaşı, uterus, sağ over hacmi, sol over hacmi, endometriyum değerlerinin karşılaştırılmasında Kruskal Wallis non-parametrik varyans analizine başvuruldu. İkili karşılaştırmalarda bonferroni düzeltmesi yapılarak analiz sonuçları verildi.

Riskli grubu belirlemede etkili olabileceği klinik olarak öngörülen değişkenler için Normal-Fazla Kilolu, Normal-Obez, Fazla Kilolu-Obez referans alınarak ROC (Receiver Operating Characteristic) analizi yapıldı ve ROC grafiği çizildi, eğri altında kalan alan (AUC) ve bu alanının %95 güven aralıkları belirlendi. Yapılan analizler sonucunda AUC>0.500 olan değişkenlerin (sonucu belirlemede yazı-turadan daha etkili olanlar) riskli grubu belirlemede belirli bir duyarlılığı/seçiciliği olduğu sonucuna varıldı, bu değişkenler için riskli grubu belirleme duyarlılık ve seçicilik değerleri verildi.

İstatistiksel analizler ve hesaplamalar için IBM SPSS Statistics 21.0 (IBM Corp. Released 2012. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 21.0. Armonk, NY: IBM Corp.) ve MS-Excel 2007 programları kullanılmıştır. İstatistiksel anlamlılık düzeyi p<0.05 olarak kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

4.1. DEMOGRAFİK ÖZELLİKLER

Çocuk Endokrinoloji Kliniğince 2019/ Ağustos ayı ile 2023 / Ağustos ayı arasında SPP tanılı dahil etme kriterlerine uyan 1014 kız hasta dahil edildi. Çalışmaya katılan bireylerin başvuru yaş ortalaması 8.2 ± 0.9 yaş, tedavi yaş ortalaması ise 8.5 ± 0.9 yaş olduğu belirlenmiştir. Bireylerin ağırlık SDS ortalaması 1.02 ± 1.12 , boy SDS ortalaması 0.99 ± 1.13 , VKİ SDS ortalaması 0.72 ± 1.02 'dir. VKİ sınıflamasına göre bireylerin %58,8'i (n=596) normal, %22,5'i (n=228) fazla kilolu, %18,7'si (n=190) obezdi (Tablo 6).

Tablo 7. Çalışma Grubundaki Hastaların Demografik ve Klinik Özellikleri

		TÜM HASTALAR (n=1014)
Başvuru Yaşı (yıl)	Ort±SS	8.2±0.9
	Medyan (Min-Max)	8.3 (1.2-9.9)
Tedavi Yaşı (yıl)	Ort±SS	8.5±0.9
	Medyan (Min-Max)	8.6 (1.2-9.9)
Ağırlık (SDS)	Ort±SS	1.02±1.12
	Medyan (Min-Max)	1.06 (-3.84-4.41)
Boy (SDS)	Ort±SS	0.99±1.13
	Medyan (Min-Max)	1.02 (-5.10-4.78)
VKİ (SDS)	Ort±SS	0.72±1.02
	Medyan (Min-Max)	0.74 (-3.02-3.20)
VKİ Sınıflaması, n (%)		
Normal		596 (58.8)
Fazla Kilolu		228 (22.5)
Obez		190 (18.7)

Hastaların başvurularında %57.3'nün (n=580) meme evresi evre-3, %31.7'sinin (n=322) evre-2, %10.1'nin (n=102) evre-4, %1.0'nin (n=10) evre-5 olduğu belirlenmiştir. Ayrıca pubis evresine baktığımızda ise bireylerin %37.4'nün (n=379) evre-1, %34.4'nün (n=349) evre-2, %23.9'nün (n=242) evre-3, %3.8'nin (n=39) evre-4, %0.5'nin (n=5) evre-5 olduğu tespit edilmiştir (Tablo 7).

Tablo 8. Çalışma grubundaki hastaların ergenlik evrelemesi
TÜM HASTALAR (n=1014)

Meme Evresi, n (%)	
Evre-2	322 (31.7)
Evre-3	580 (57.3)
Evre-4	102 (10.1)
Evre-5	10 (1.0)
Pubis Evresi, n (%)	
Evre-1	379 (37.4)
Evre-2	349 (34.4)
Evre-3	242 (23.9)
Evre-4	39 (3.8)
Evre-5	5 (0.5)

Olguların ortalama Bazal FSH 5.18 ± 2.45 (U/L), Bazal LH ortalaması 1.38 ± 2.20 (U/L), Bazal E2 ortalaması 32.69 ± 23.44 (ng/L), Uyarılmış FSH ortalaması 15.60 ± 6.28 (U/L), Uyarılmış LH ortalaması 14.08 ± 10.80 (U/L), LH/FSH ortalaması 1.03 ± 2.22 'tür (Tablo 8).

Tablo 9. Çalışma Grubundaki Hastaların Tanı anındaki değerleri

Bazal FSH (U/L)	Ort±SS	5.18±2.45
	Medyan (Min-Max)	5.0 (0.0-19.0)
Bazal LH (U/L)	Ort±SS	1.38±2.20
	Medyan (Min-Max)	0.9 (0.05-49.0)
Bazal E2 (ng/L)	Ort±SS	32.69±23.44
	Medyan (Min-Max)	28.0 (8.2-345.0)
Uyarılmış FSH U/L)	Ort±SS	15.60±6.28
	Medyan (Min-Max)	14.7 (0.1-53.0)
Uyarılmış LH U/L)	Ort±SS	14.08±10.80
	Medyan (Min-Max)	10.4 (1.2-93.0)
LH/FSH	Ort±SS	1.03±2.22
	Medyan (Min-Max)	0.8 (0.1-48.0)

Kemik yaşı ortalaması 9.9 ± 1.37 yıl, uterus ortalaması 34.27 ± 11.29 mm, sağ over hacmi ortalaması 3.34 ± 2.79 cc, sol over ortalaması 3.05 ± 2.96 cc, endometriyum ortalaması 1.55 ± 1.99 mm olduğu belirlenmiştir (Tablo 9).

Tablo 10. Çalışma Grubundaki Hastaların Kemik yaşı ve Over- Uterus boyutları

Kemik Yaşı (yıl)	Ort±SS	9.9±1.37
	Medyan (Min-Max)	10.2 (1.6-13.5)
Uterus (mm)	Ort±SS	34.27±11.29
	Medyan (Min-Max)	34.0 (0.8-98.0)
Sağ Over Hacmi (cc)	Ort±SS	3.34±2.79
	Medyan (Min-Max)	2.7 (0.5-41.0)
Sol Over Hacmi (cc)	Ort±SS	3.05±2.96
	Medyan (Min-Max)	2.5 (0.4-56.0)
Endometriyum (mm)	Ort±SS	1.55±1.99
	Medyan (Min-Max)	1.1 (0.0-17.0)

Tablo 11. VKİ Sınıflamasına Göre Klinik Antropometrik, Laboratuvar ve Radyolojik Bulgularının Karşılaştırılması

	VKİ SINIFLAMASI			Test istatistiği	
	Normal (n=596)	Fazla Kilolu (n=228)	Obez (n=190)	χ^2	p
	Ort±SS Medyan (Min-Max)	Ort±SS Medyan (Min-Max)	Ort±SS Medyan (Min-Max)		
Başuru Yaşı (yıl)	8,23±0,97 8,3 (1,58-9,9)	8,34±0,81 8,41 (5,6-9,8)	8,3±0,81 8,41 (5,41-9,91)	$\chi^2=1.507$	0.471
Tedavi Yaşı (yıl)	8,49±0,98 8,66 (1,58-10)	8,6±0,73 8,66 (5,91-9,91)	8,5±0,73 8,66 (5,41-9,9)	$\chi^2=1.691$	0.429
Ağırlık (SDS)	0.37±0.84 0.47 (-3.84-2.54) ^a	1.52±0.46 1.56 (0.27-2.72) ^b	2.46±0.67 2.47 (0.44-4.41) ^c	$\chi^2=620.704$	<0.001
Boy (SDS)	0.76±1.12 0.77 (-3.34-4.00) ^a	1.11±0.95 1.20 (-1.78-3.80) ^b	1.60±1.11 1.60 (-5.10-4.78) ^c	$\chi^2=86.878$	<0.001
VKİ (SDS)	0.05±0.72 0.20 (-3.02-1.34) ^a	1.33±0.18 1.33 (1.1-1.63) ^b	2.09±0.39 1.99 (1.64-3.20) ^c	$\chi^2=787.361$	<0.001
Meme Evresi, n (%)					
Evre-2	224 (37.4)	48 (21.1)	50 (26.5)	* $\chi^2=35.11$ 2	<0.001
Evre-3	323 (54.2)	148 (64.9)	109 (57.7)		
Evre-4	48 (8.1)	26 (11.4)	28 (14.7)		
Evre-5	2 (0.3)	6 (2.6)	2 (1.1)		

Pubis Evresi, n (%)					
Evre-1	255 (42.9)	79 (34.6)	45 (23.7)		
Evre-2	200 (33.5)	79 (34.6)	70 (36.8)		
Evre-3	126 (21.1)	55 (24.2)	61 (32.2)	* $\chi^2=36.14$	<0.001
Evre-4	14 (2.3)	12 (5.3)	13 (6.8)		
Evre-5	1 (0.2)	3 (1.3)	1 (0.5)		
Bazal FSH (U/L)	5.16±2.49 4.8 (0.0-18.1)	5.14±2.41 5.0 (0.3-13.7)	5.29±2.41 5.3 (0.7-19.0)	$\chi^2=1.914$	0.384
Bazal LH (U/L)	1.22±1.56 0.8 (0.05-24.6) ^a	1.55±1.77 0.9 (0.07-13.8) ^{a,b}	1.68±3.79 1.1 (0.07-49.0) ^b	$\chi^2=6.415$	0.040
Bazal E2 (ng/L)	32.60±20.84 28.0 (11.0-205.0)	32.89±29.01 26.0 (8.2-345.0)	32.74±23.54 30.0 (11.0-257.0)	$\chi^2=0.394$	0.821
Uyarılmış FSH (U/L)	16.01±6.46 15.0 (1.0-53.0)	15.38±5.53 14.9 (5.4-32.5)	14.29±6.29 13.4 (0.1-48.7)	$\chi^2=5.748$	0.056
Uyarılmış LH (U/L)	14.55±11.29 10.8 (1.3-93.0)	13.98±10.21 10.3 (4.4-49.0)	12.38±9.43 8.5 (1.2-49.0)	$\chi^2=4.254$	0.119
LH/FSH	0.93±0.59 0.8 (0.1-5.9)	0.92±0.52 0.8 (0.3-2.7)	1.50±5.30 0.7 (0.1-48.0)	$\chi^2=0.533$	0.766
Kemik Yaşı (yıl)	9,67±1,42 10 (1,66-13) ^a	10,2±1,18 10,5 (6-13) ^b	10,56±1,17 10,75 (5,41-13,5) ^c	$\chi^2=74.098$	<0.001
Uterus (mm)	34.12±11.27 34.0 (10.0-86.0)	34.41±10.51 34.0 (0.8-70.0)	34.58±12.30 34.0 (14.0-98.0)	$\chi^2=0.397$	0.820
Sağ Over Hacmi (cc)	3.19±2.37 2.6 (0.5-20.0)	3.69±3.85 2.9 (0.7-41.0)	3.41±2.47 2.7 (0.6-14.8)	$\chi^2=4.660$	0.097
Sol Over Hacmi (cc)	2.86±1.70 2.5 (0.4-13.0)	3.42±4.22 2.7 (0.5-56.0)	3.19±4.06 2.4 (0.4-48.0)	$\chi^2=4.885$	0.087
Endometriyum (mm)	1.43±1.91 1.0 (0.0-17.0)	1.90±2.31 1.5 (0.0-13.5)	1.50±1.82 1.0 (0.0-7.5)	$\chi^2=4.678$	0.096

χ^2 =Kruskal Wallis Test İstatistiği, * χ^2 :Ki kare Testi, Farklı harfler $p<0.05$ düzeyinde farklılığı

VKİ sınıflaması normal olan bireylerin ağırlık (SDS) ortalaması 0.37 ± 0.84 , fazla kilolu olan bireylerin ağırlık (SDS) ortalaması 1.52 ± 0.46 , obez olan bireylerin ağırlık (SDS) ortalaması 2.46 ± 0.67 olduğu belirlenmiştir. VKİ sınıflamasına göre bireylerin ağırlık (SDS) değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmiştir ($\chi^2=620.704$, $p<0.001$).

Ağırlık (SDS) bakımından VKİ grupları ikili karşılaştırmasında Normal kilolu ile Fazla kilolu, Normal kilolu ile Obez, Fazla kilolu ile Obez grup arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmıştır ($p<0.001$). Ayrıca VKİ sınıflamasına göre bireylerin boy (SDS) ve VKİ (SDS) değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmiştir ($p<0.001$). Obez grubundaki bireylerin boy (SDS) ve VKİ (SDS) değerleri fazla kilolu ve normal bireylere göre daha yüksektir.

Boy (SDS) ve VKİ (SDS) bakımından VKİ grupları ikili karşılaştırmasında Normal kilolu ile Fazla kilolu, Normal kilolu ile Obez, Fazla kilolu ile Obez grup arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmıştır ($p<0.001$).

Normal grubundaki bireylerin meme evrelerine bakıldığında %54.2'sinin ($n=323$) evre-3, %37.4'nün ($n=224$) evre-2, %8.1'nin ($n=48$) evre-4, %0.3'nün ($n=2$) evre-5, fazla kilolu grubundaki bireylerin %64.9'nun ($n=148$) evre-3, %21.1'inin ($n=48$) evre-2, %11.4'nün ($n=26$) evre-4, %2.6'sinin ($n=6$) evre-5, obez grubundaki bireylerin %57.7'sinin ($n=109$) evre-3, %26.5'inin ($n=50$) evre-2, %14.7'sinin ($n=28$) evre-4, %1.1'nin ($n=2$) evre-5, olduğu belirlenmiştir. VKİ grupları arasında meme evresi açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir ($\chi^2=35.112$, $p<0.001$). Hastaların başvuru pubertal gelişimi değerlendirildiğinde geç başvuru ile ilişkili olarak hastaların meme gelişiminin ileri evrede olduğu görüldü. Obez ve fazla kilolu olan grupta Meme Evre 3-4 başvurusu normal kilolu Evre 3-4 olan olgulara göre daha sık görüldü.

Ayrıca VKİ grupları arasında pubis evresi açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir ($\chi^2=36.149$, $p<0.001$).

VKİ sınıflaması normal olan bireylerin bazal LH ortalaması 1.22 ± 1.56 (U/L), fazla kilolu olan bireylerin bazal LH ortalaması 1.55 ± 1.77 (U/L), obez olan bireylerin bazal LH ortalaması 1.68 ± 3.79 (U/L)'dir. VKİ sınıflamasına göre bireylerin bazal LH değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmiştir ($\chi^2=6.415$,

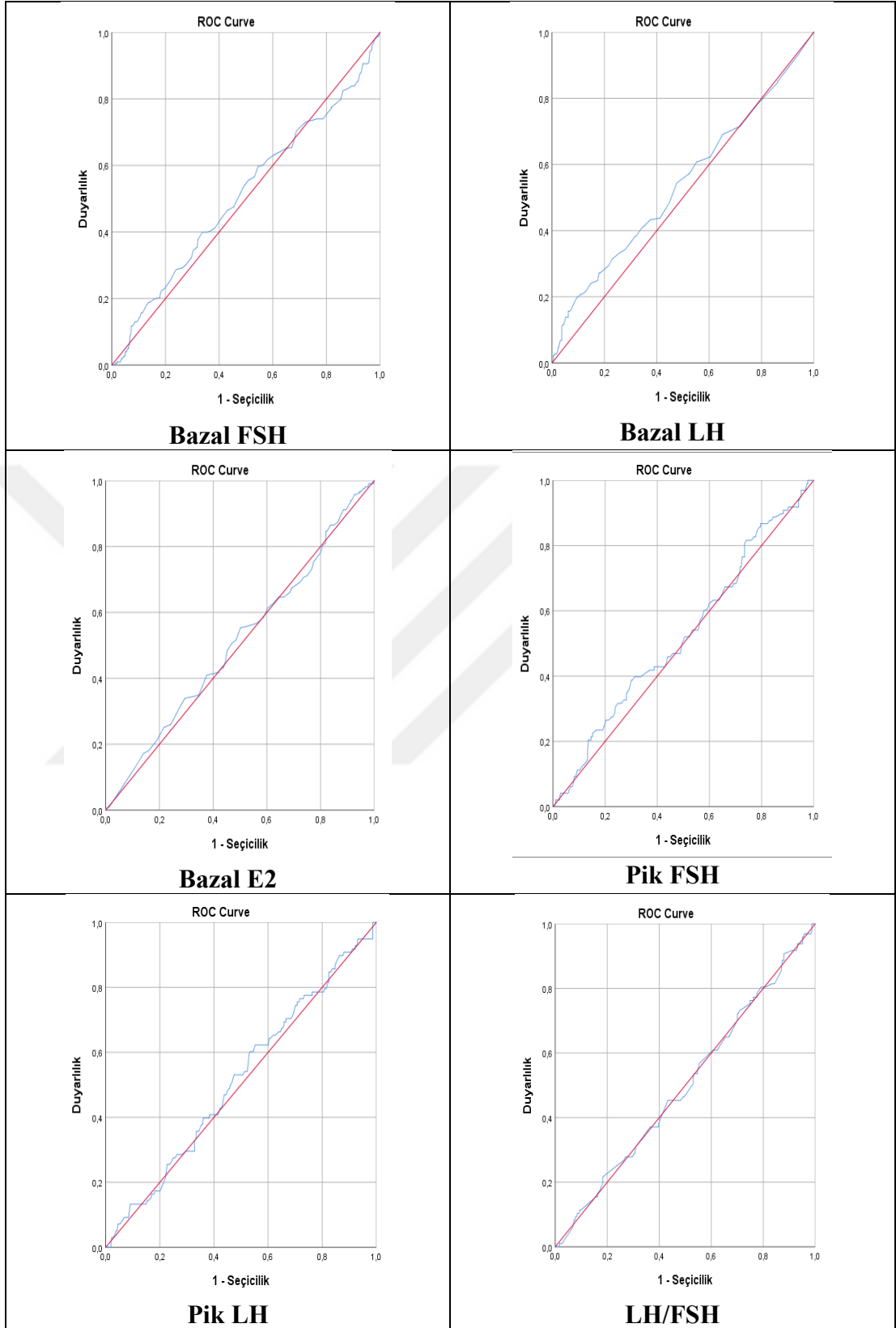
p=0.040). Bazal LH bakımından VKİ grupları ikili karşılaştırmasında Normal kilolu ile Obez arasında istatistiksel anlamlı fark saptandı (p=0.025). VKİ sınıflamasına göre bireylerin kemik yaş değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmiştir ($\chi^2=74.098$, p<0.001).

VKİ düzeyi arttıkça kemik yaş ortalaması artmaktadır. Kemik yaş bakımından VKİ grupları ikili karşılaştırmasında Normal kilolu ile Fazla kilolu, Normal kilolu ile Obez, Fazla kilolu ile Obez grup arasında istatistiksel anlamlı fark saptandı (p<0.001, p<0.001, p=0.019).

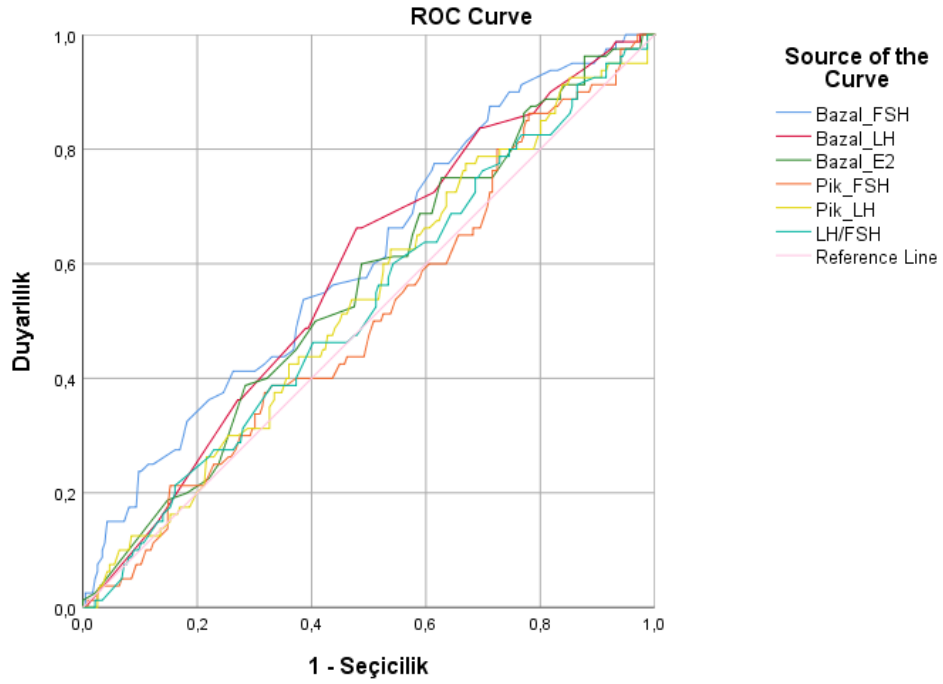
VKİ sınıflaması Normal-Fazla Kilolu gruplaması referans alınarak yapılan ROC analizi sonucunda Bazal FSH, Bazal LH, Bazal E2, Uyarılmış FSH, Uyarılmış LH, LH/FSH değerleri için eğri altında kalan alanın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı bulunmuştur (p>0.05) (Tablo 12).

Tablo 12. Normal ile fazla kilolu hastalar arasında Bazal FSH, Bazal LH, Bazal E2, Uyarılmış FSH, Uyarılmış LH, LH/FSH Değeri için elde edilen eğri altında kalan alanlar

Değişkenler	AUC ± Standart Hata	%95 Güven	
		Aralığı	p
Bazal FSH	0.511±0.024	0.464-0.557	0.642
Bazal LH	0.538±0.024	0.491-0.586	0.096
Bazal E2	0.511±0.024	0.465-0.558	0.623
Pik FSH	0.526±0.034	0.460-0.592	0.440
Pik LH	0.516±0.033	0.450-0.581	0.639
LH/FSH	0.500±0.034	0.434-0.566	0.996



Şekil 7. Normal kilolu ve fazla kilolu hastalar arasında Bazal FSH, Bazal LH, Bazal E2, Pik FSH, Pik LH, LH/FSH Değişkenlerine ait ROC Eğrisi



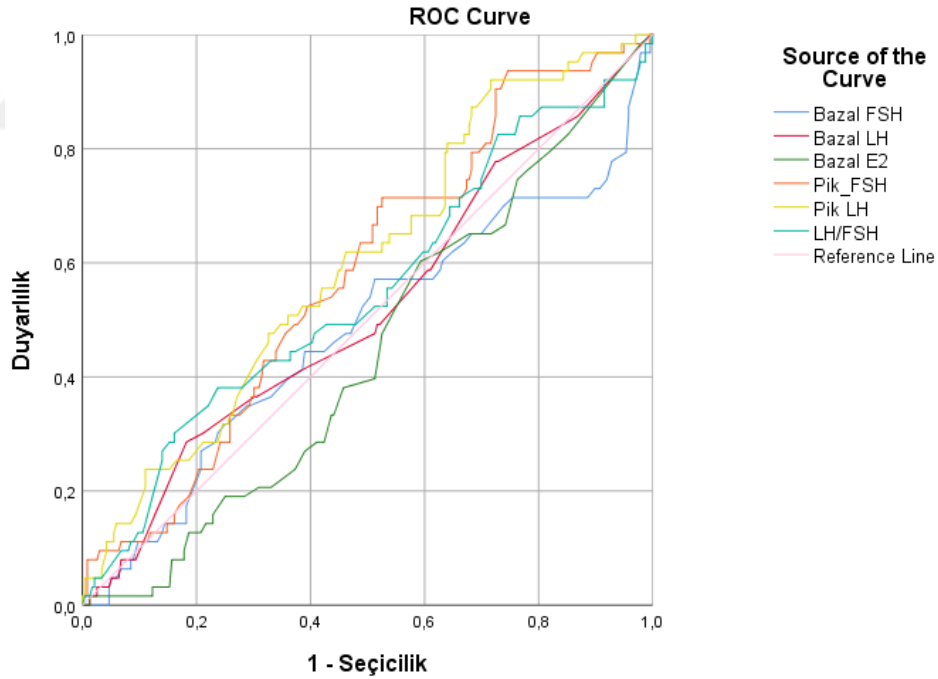
Şekil 8. Normal kilolu ve fazla kilolu hastalar arasında Bazal FSH, Bazal LH, Bazal E2, Uyarılmış FSH, Uyarılmış LH, LH/FSH Değişkenlerine ait ROC Eğrisi

VKİ sınıflaması Normal-Obez gruplaması referans alınarak yapılan ROC analizi sonucunda Bazal LH değeri için eğri altında kalan alanın (AUC=0.557) istatistiksel olarak anlamlı olduğu bulunmuştur (p=0.022). Normal-Obez sınıflaması referans alınarak yapılan Bazal LH değişkeninin kesim noktası (cut-off point) 0,79 (U/L) olarak tespit edilmiştir. Bazal LH için duyarlılık %63,10, seçicilik %47,80 olarak hesaplanmıştır.

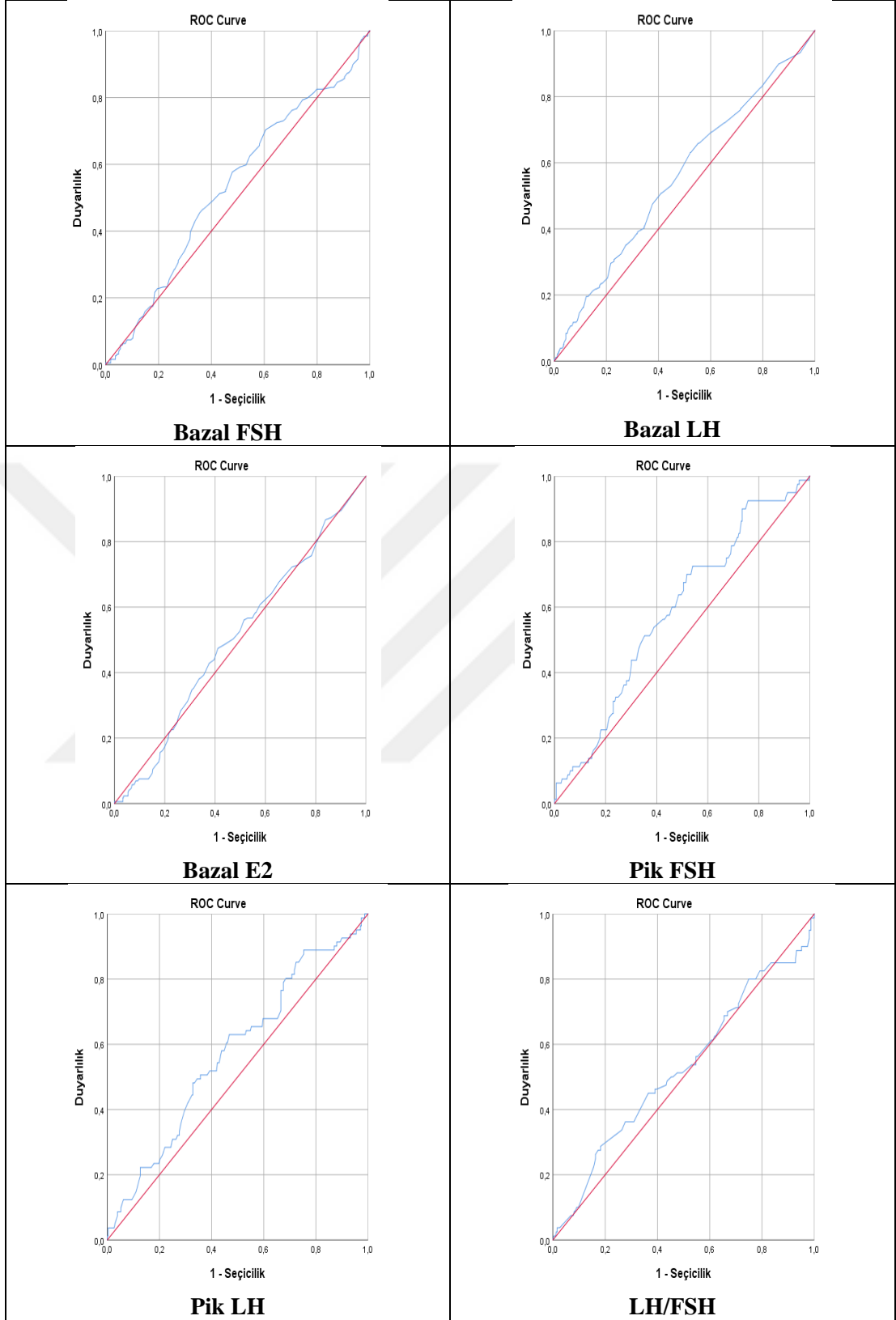
VKİ sınıflaması Normal-Obez gruplaması referans alınarak yapılan ROC analizi sonucunda Uyarılmış LH değeri için eğri altında kalan alanın (AUC=0.574) istatistiksel olarak anlamlı olduğu bulunmuştur (p=0.040). Normal-Obez gruplar arasında referans alınarak yapılan Uyarılmış LH değişkeninin kesim noktası (cut-off point) 10.45 (U/L) olarak tespit edilmiştir. Uyarılmış LH için duyarlılık %63.00, seçicilik %53,20 olarak hesaplanmıştır (Tablo 13).

Tablo 13. Normal kilolu ve obez hastalar arasında Bazal FSH, Bazal LH, Bazal E2, Uyarılmış FSH, Uyarılmış LH, LH/FSH Değeri İçin Elde Edilen Eğri Altında Kalan Alanlar

Değişkenler	AUC ± Standart Hata	%95 Güven Aralığı	Kesim Noktası	p	Duyarlılık (%)	Seçicilik (%)
Bazal FSH	0.534±0.024	0.487-0.582	-	0.153	-	-
Bazal LH	0.557±0.025	0.508-0.606	0.79	0.022	63.10	47.80
Bazal E2	0.508±0.025	0.459-0.557	-	0.747	-	-
Pik FSH	0.587±0.034	0.520-0.655	15.65	0.016	72.50	46.00
Pik LH	0.574±0.036	0.504-0.644	10.45	0.040	63.00	53.20
LH/FSH	0.526±0.038	0.451-0.601	-	0.473	-	-



Şekil 9. Normal kilolu ve Obez hastalar arasında Bazal FSH, Bazal LH, Bazal E2, Uyarılmış FSH, Uyarılmış LH, LH/FSH Değişkenlerine ait ROC Eğrisi

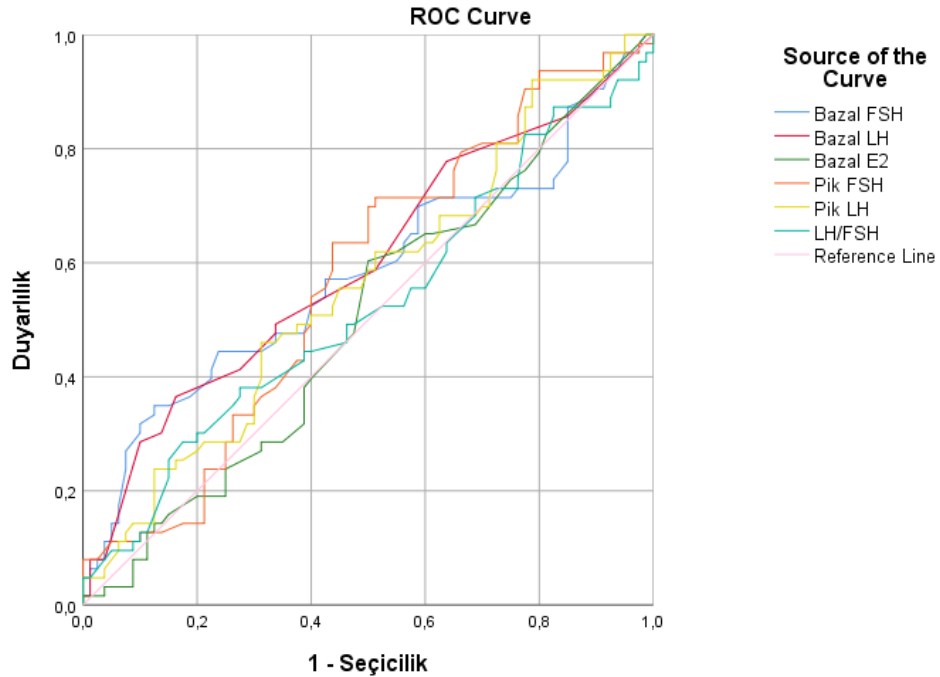


Şekil 10. Normal kilolu ve obez hastalar arasında Bazal FSH, Bazal LH, Bazal E2, Uyarılmış FSH, Uyarılmış LH, LH/FSH Değişkenlerine ait ROC Eğrisi

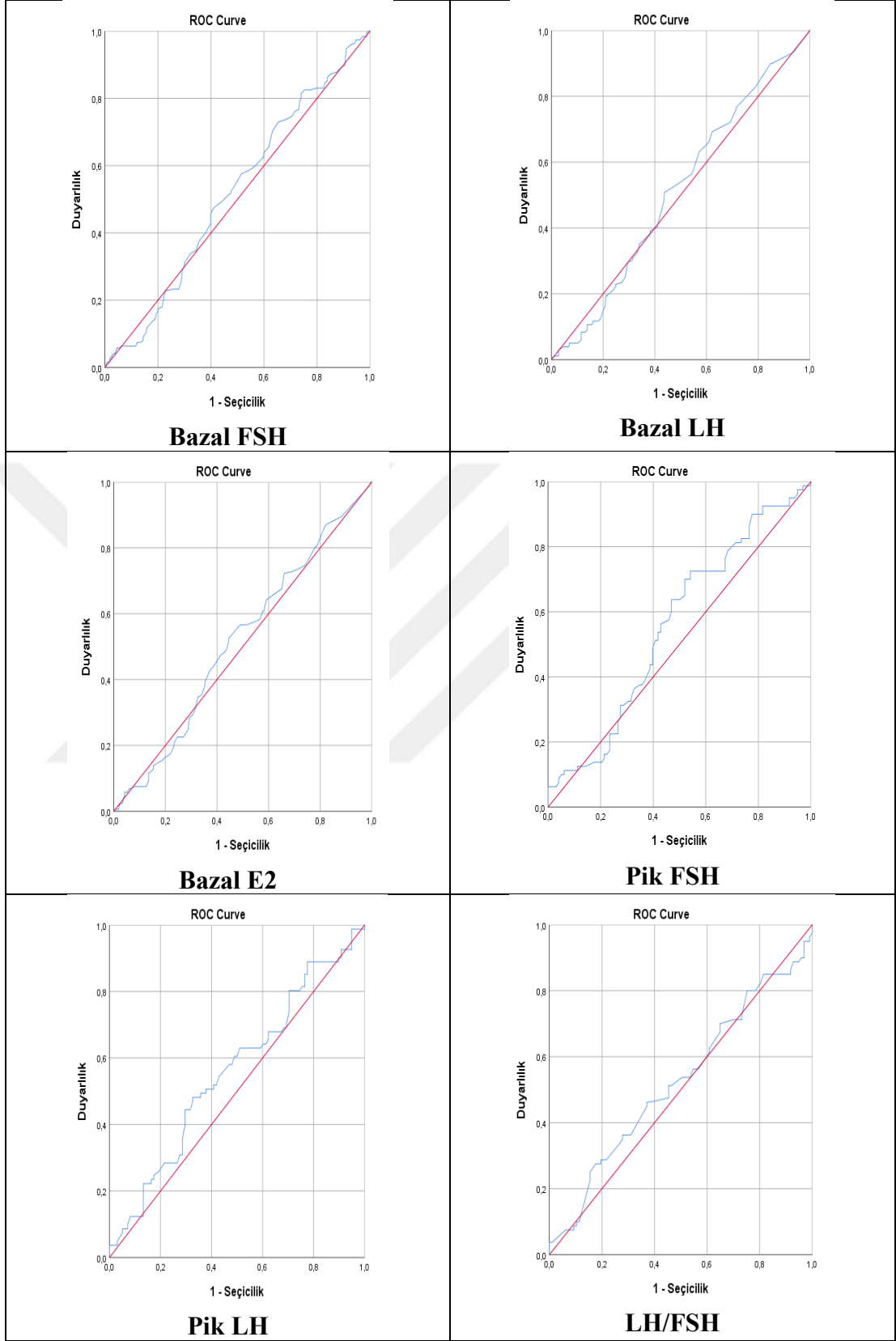
VKİ sınıflaması Fazla Kilolu-Obez gruplaması referans alınarak yapılan ROC analizi sonucunda Bazal FSH, Bazal LH, Bazal E2, Uyarılmış FSH, Uyarılmış LH, LH/FSH değerleri için eğri altında kalan alanın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı bulunmuştur ($p>0.05$) (Tablo 14).

Tablo 14. Fazla kilolu ve obez hastalar arasında Bazal FSH, Bazal LH, Bazal E2, Uyarılmış FSH, Uyarılmış LH, LH/FSH Değeri İçin Elde Edilen Eğri Altında Kalan Alanlar

Değişkenler	AUC ± Standart Hata	%95 Güven Aralığı	p
Bazal FSH	0.518±0.028	0.462-0.574	0.529
Bazal LH	0.513±0.029	0.456-0.569	0.668
Bazal E2	0.516±0.029	0.458-0.574	0.591
Pik FSH	0.557±0.043	0.473-0.642	0.188
Pik LH	0.559±0.043	0.475-0.644	0.171
LH/FSH	0.525±0.044	0.438-0.612	0.567



Şekil 11: Fazla kilolu ve obez hastalar arasında Bazal FSH, Bazal LH, Bazal E2, Uyarılmış FSH, Uyarılmış LH, LH/FSH Değişkenlerine ait ROC Eğrisi



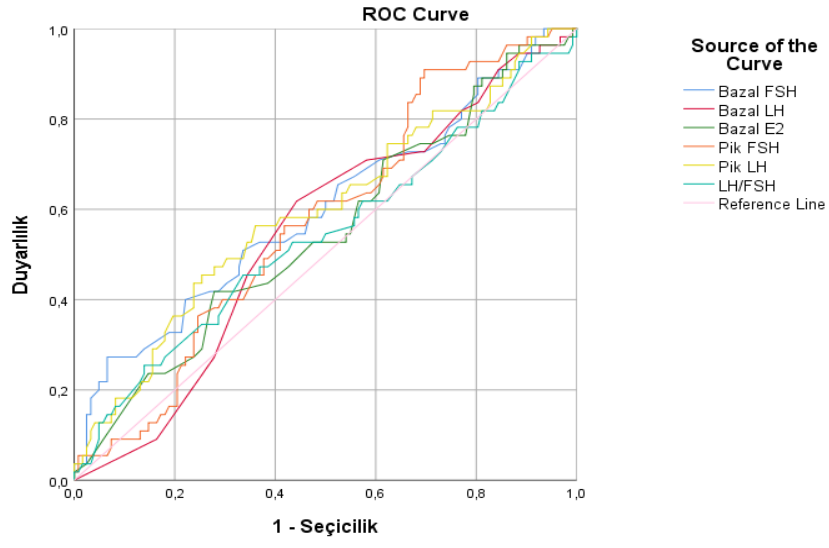
Şekil 12. Fazla kilolu ve obez hastalar arasında Bazal FSH, Bazal LH, Bazal E2, Uyarılmış FSH, Uyarılmış LH, LH/FSH Değişkenlerine ait ROC Eğrisi

Meme evresi-2 olan bireylerde VKİ sınıflaması Normal kilolu ile Obez ve Fazla Kilolu gruplaması referans alınarak yapılan ROC analizi sonucunda Uyarılmış FSH değeri için eğri altında kalan alanın (AUC=0.584) istatistiksel olarak anlamlı olduğu bulunmuştur (p=0.048). Normal kilolu ile Obez ve Fazla Kilolu sınıflaması referans alınarak yapılan Uyarılmış FSH değişkeninin kesim noktası (cut-off point) 20,25 olarak tespit edilmiştir. Uyarılmış FSH için duyarlılık %89,60, seçicilik %26,90 olarak hesaplanmıştır.

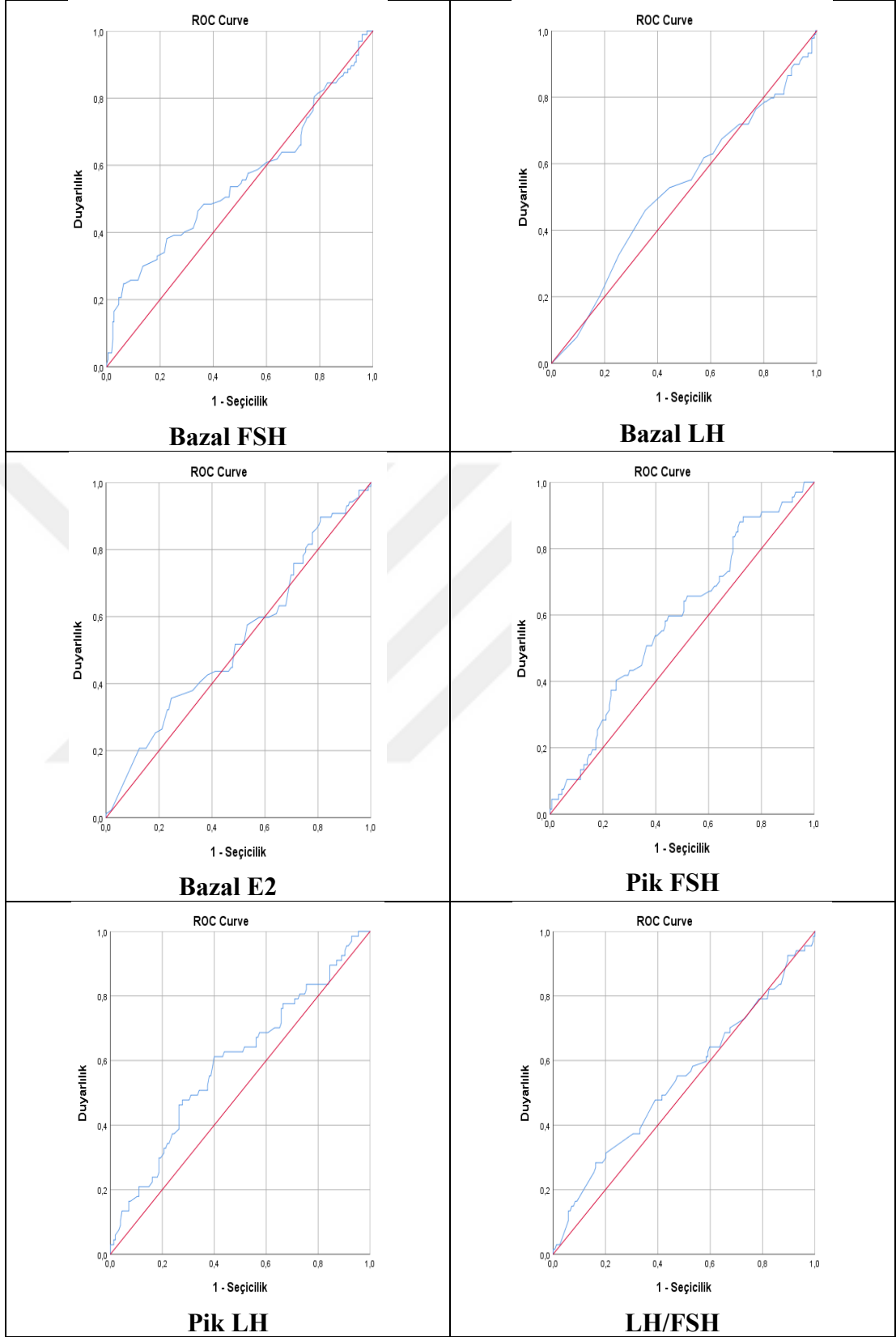
Meme evresi-2 olan bireylerde VKİ sınıflaması Normal kilolu ile Obez ve Fazla Kilolu gruplaması referans alınarak yapılan ROC analizi sonucunda Uyarılmış LH değeri için eğri altında kalan alanın (AUC=0.593) istatistiksel olarak anlamlı olduğu bulunmuştur (p=0.028). Normal kilolu ile Obez ve Fazla Kilolu sınıflaması referans alınarak yapılan Uyarılmış LH değişkeninin kesim noktası (cut-off point) 9,95 olarak tespit edilmiştir. Uyarılmış LH için duyarlılık %61,20, seçicilik %60.00 olarak hesaplanmıştır (Tablo 15).

Tablo 15. Normal kilolu ile obez ve fazla kilolu hastalar arasında Meme Evresi-2 olan bireylerde Bazal FSH, Bazal LH, Bazal E2, Uyarılmış FSH, Uyarılmış LH, LH/FSH değeri için elde edilen eğri altında kalan alanlar

Değişkenler	AUC ± Standart Hata	%95 Güven Aralığı	Kesim Noktası	p	Duyarlılık (%)	Seçicilik (%)
Bazal FSH	0.555±0.038	0.481-0.629	-	0.116	-	-
Bazal LH	0.523±0.038	0.449-0.596	-	0.536	-	-
Bazal E2	0.553±0.038	0.459-0.607	-	0.373	-	-
Pik FSH	0.584±0.041	0.503-0.664	20.25	0.048	89.60	26.90
Pik LH	0.593±0.042	0.510-0.676	9.95	0.028	61.20	60.00
LH/FSH	0.540±0.044	0.454-0.627	-	0.340	-	-



Şekil 13. Normal kilolu ile fazla kilolu ve obez hastalar arasında Meme Evresi-2 olan bireylerde Bazal FSH, Bazal LH, Bazal E2, Uyarılmış FSH, Uyarılmış LH, LH/FSH değişkenlerine ait ROC Eğrisi

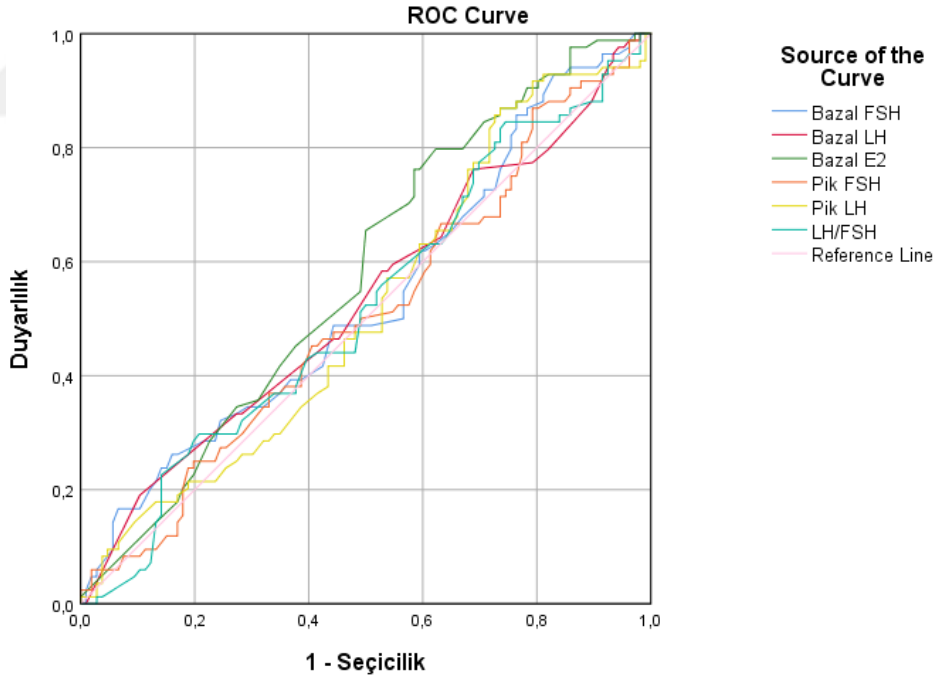


Şekil 14. Normal kilolu hastalar ile fazla kilolu ve obez hastalar arasında Meme Evresi-2 olan bireylerde Bazal FSH, Bazal LH, Bazal E2, Uyarılmış FSH, Uyarılmış LH, LH/FSH değişkenlerine ait ROC eğrisi

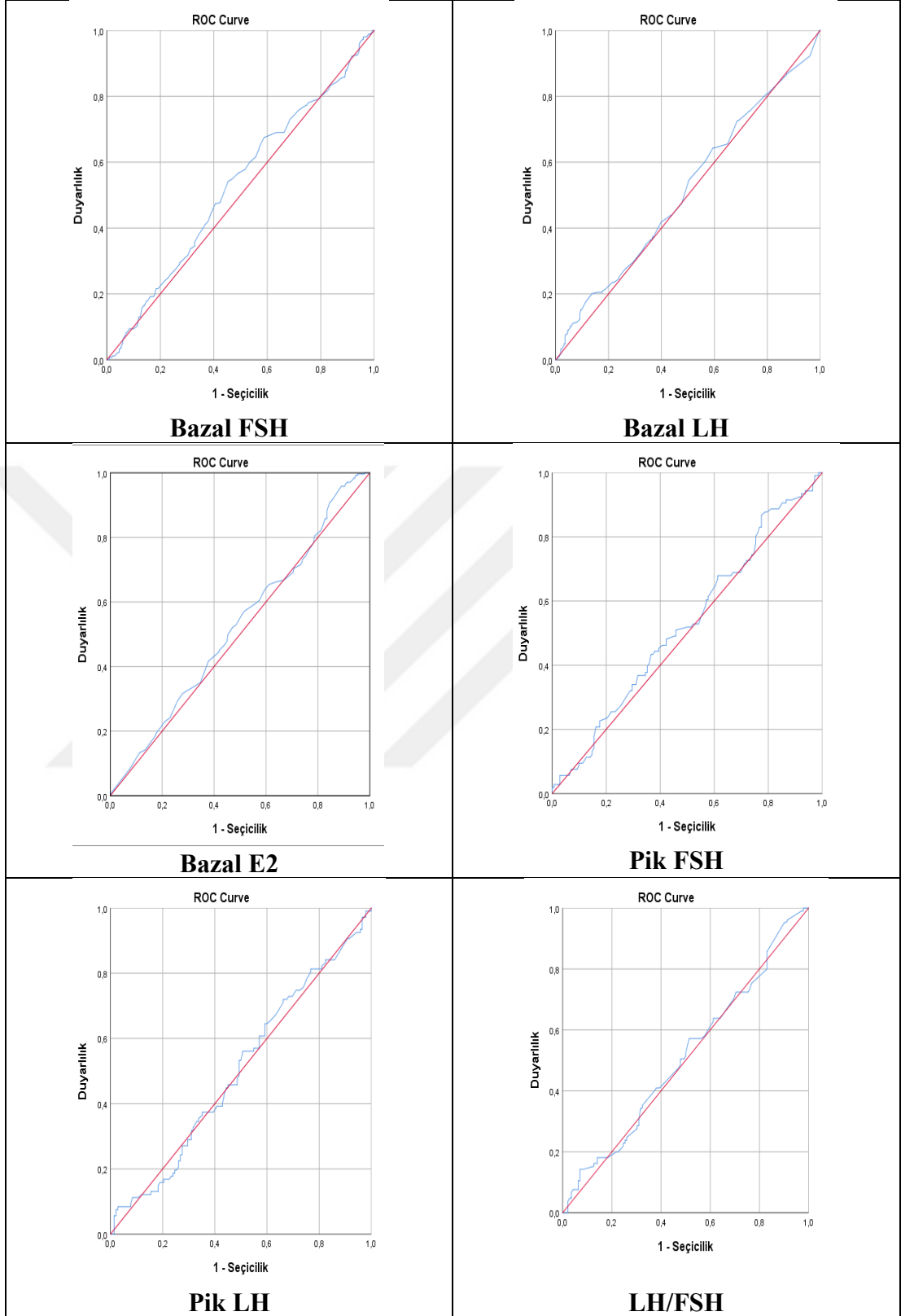
Meme evresi-3 olan bireylerde VKİ sınıflaması Normal kilolu ile Obez/Fazla Kilolu gruplaması referans alınarak yapılan ROC analizi sonucunda Bazal FSH, Bazal LH, Bazal E2, Uyarılmış FSH, Uyarılmış LH, LH/FSH değerleri için eğri altında kalan alanın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı bulunmuştur ($p>0.05$) (Tablo 16).

Tablo 16. Normal kilolu hastalar ile fazla kilolu ve obez hastalar arasında Meme Evresi-3 Olan bireylerde Bazal FSH, Bazal LH, Bazal E2, Uyarılmış FSH, Uyarılmış LH, LH/FSH değeri için elde edilen eğri altında kalan alanlar

Değişkenler	AUC ± Standart Hata	%95 Güven Aralığı	p
Bazal FSH	0.528±0.024	0.480-0.575	0.254
Bazal LH	0.516±0.025	0.467-0.565	0.514
Bazal E2	0.524±0.025	0.475-0.574	0.335
Pik FSH	0.526±0.037	0.454-0.599	0.480
Pik LH	0.505±0.037	0.423-0.577	0.902
LH/FSH	0.512±0.037	0.439-0.585	0.738



Şekil 15. Normal kilolu hastalar ile fazla kilolu ve obez hastalar arasında Meme Evresi-3 olan bireylerde Bazal FSH, Bazal LH, Bazal E2, Uyarılmış FSH, Uyarılmış LH, LH/FSH değişkenlerine ait ROC Eğrisi

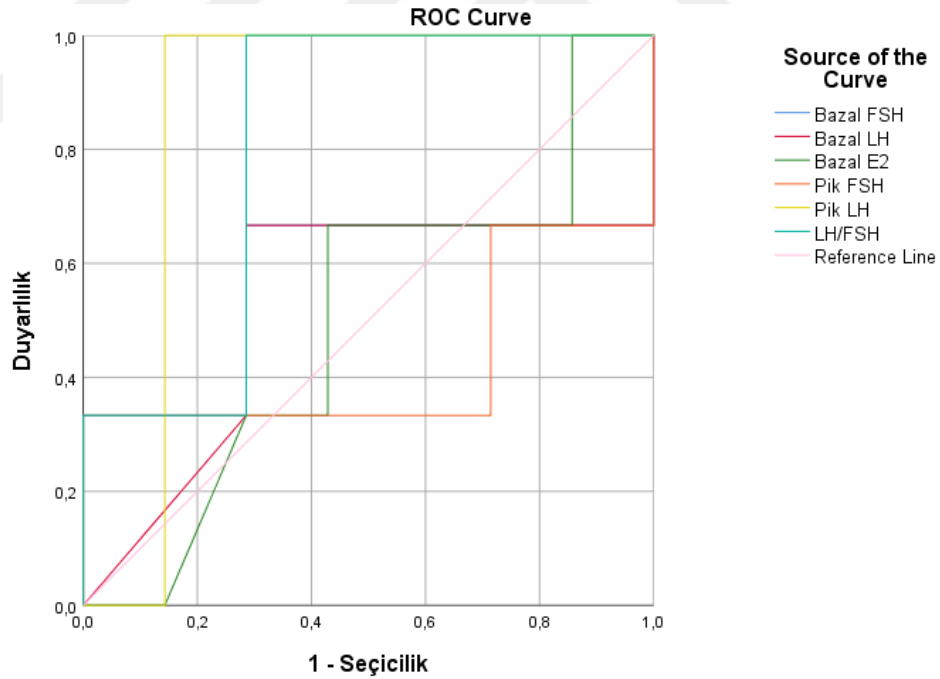


Şekil16. Normal kilolu hastalar ile fazla kilolu ve obez hastalar arasında Meme Evresi-3 olan bireylerde Basal FSH, Basal LH, Basal E2, Uyarılmış FSH, Uyarılmış LH, LH/FSH değişkenlerine ait ROC Eğrisi

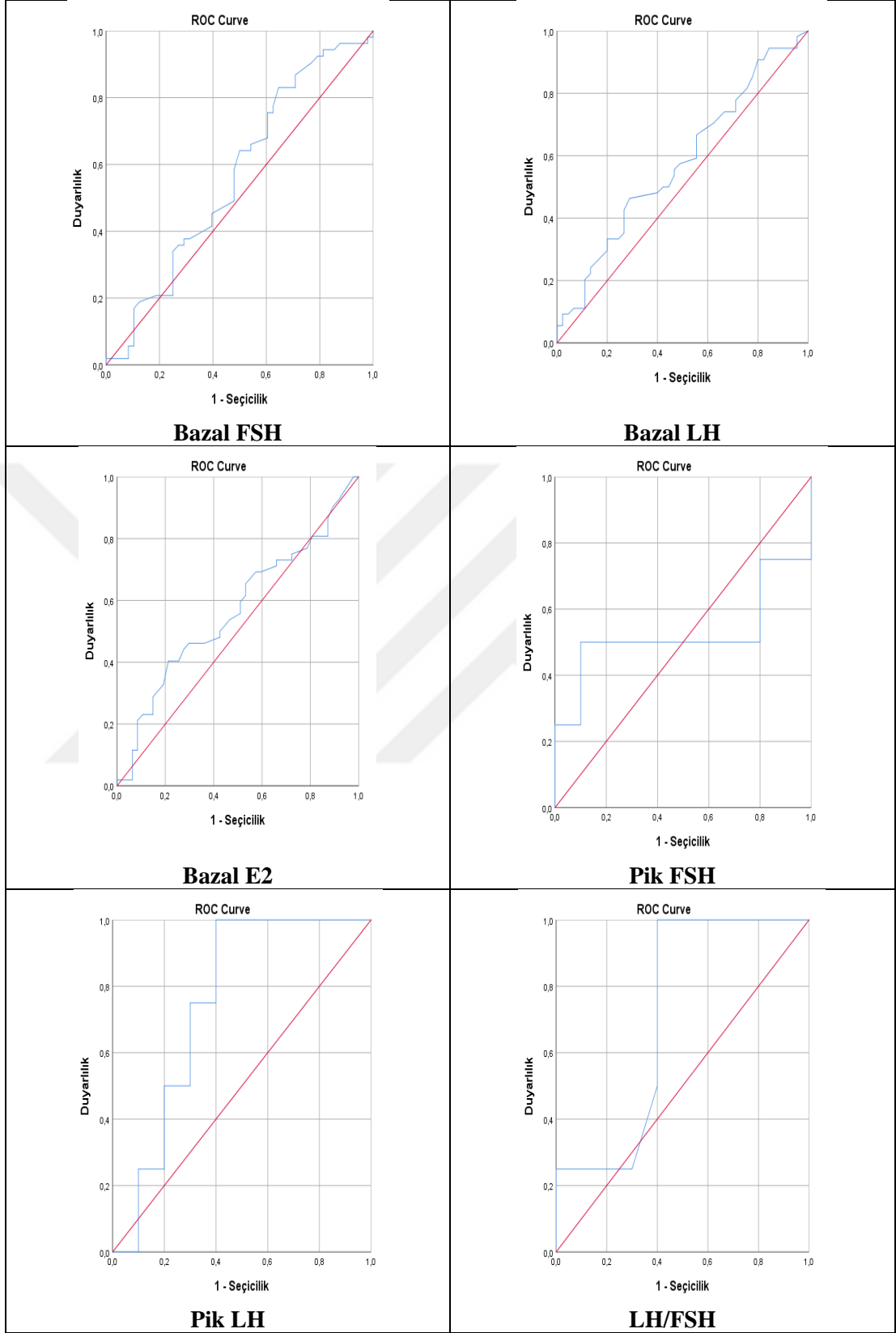
Meme evresi-4 olan bireylerde VKİ sınıflaması Normal kilolu hastalar ile Obez ve Fazla Kilolu gruplaması referans alınarak yapılan ROC analizi sonucunda Bazal FSH, Bazal LH, Bazal E2, Uyarılmış FSH, Uyarılmış LH, LH/FSH değerleri için eğri altında kalan alanın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı bulunmuştur ($p>0.05$) (Tablo 17).

Tablo 17. Normal kilolu ile fazla kilolu ve obez hastalar arasında Meme Evresi-4 olan bireylerde Bazal FSH, Bazal LH, Bazal E2, Uyarılmış FSH, Uyarılmış LH, LH/FSH değeri için elde edilen eğri altında kalan alanlar

Değişkenler	AUC \pm Standart Hata	%95 Güven Aralığı	p
Bazal FSH	0.566 \pm 0.058	0.452-0.680	0.253
Bazal LH	0.577 \pm 0.058	0.464-0.690	0.190
Bazal E2	0.565 \pm 0.058	0.452-0.679	0.264
Pik FSH	0.525 \pm 0.223	0.088-0.962	0.888
Pik LH	0.750 \pm 0.130	0.495-0.999	0.157
LH/FSH	0.713 \pm 0.145	0.429-0.996	0.229



Şekil 17. Normal kilolu ile fazla kilolu ve obez hastalar arasında Meme Evresi-4 olan bireylerde Bazal FSH, Bazal LH, Bazal E2, Uyarılmış FSH, Uyarılmış LH, LH/FSH değişkenlerine ait ROC Eğrisi



Şekil 18. Normal kilolu ile fazla kilolu ve obez hastalar arasında Meme Evresi-4 olan bireylerde Bazal FSH, Bazal LH, Bazal E2, Uyarılmış FSH, Uyarılmış LH, LH/FSH değişkenlerine ait ROC Eğrisi

5. TARTIŞMA

Kızlarda 8 yaşından önce meme büyümesi, erkeklerde 9 yaşından önce testis volümünün 4 ml olması erken puberte (puberte prekoks) olarak adlandırılır. Santral puberte prekoks hipotalamus hipofiz gonad aksının erken aktivasyonu her iki cinsiyette lineer büyüme ve kemik olgunlaşmasının hızlanması ve kızlarda feminizasyon ile sonuçlanan bir süreçtir (47). SPP olan kızlarda yüksek LH seviyesi ve yaşa göre artmış LH/FSH oranı ve artmış GnRH salgısı vardır (97) SPP tanısı koymak için hastaların ayrıntılı olarak hikayesinin alınması, detaylı fizik muayene yapılması, antropometrik ölçümlerinin alınması, biyokimyasal tetkiklerine bakılması kemik yaşı değerlendirilmesi ve pelvik ultrasonografi ile değerlendirilmesi gerekmektedir (48,98,99). Benzer yaşam koşullarına rağmen ergenliğin zamanındaki farklılıklar; ergenliğin başlangıcında birçok faktörün etkili olduğunu düşündürmektedir (100) SPP tedavisinde amaç kemik epifiz hatlarının erken kapanmasını önleyerek beklenen erişkin hedef boyunu yakalamak ve yaşa uygun olarak ergenlik sürecini ertelemektir (101) Tedavi kararı alınan hastalarda GnRH tedavisi başlanmaktadır. Erken ergenliğin birçok sebebi olmakla birlikte ilişkili olduğu nedenlerden biri de obezitedir (85). Santral puberte prekoks tanısı konulan obez çocuklar, normal kilolu çocuklar karşılaştırıldığında, bazal ve uyarılmış LH seviyelerinin daha düşük veya benzer olduğunu göstermektedir. Çalışmamızda obez olgularla normal ve fazla kilolu olguların bazal ve uyarılmış gonadotropinlerinin karşılaştırılması ve puberte prekoks tanısı koymada bazal LH ve pik LH değerlerinin tanısal cut-off değerlerinin belirlenmesi amaçlandı. Çalışmamız bildiğimiz kadarıyla literatürde SPP' li obez olgularda, bazal LH değerinin normal kilolu olgulara göre yüksek saptandığı en fazla olguya sahip vaka serisidir.

Çalışmamızda obez olgular tüm olgularımızın %18.7'sini oluşturmaktaydı. Obez olgularımızın normal kilolu olgulara göre boyları daha uzun ve kemik yaşları daha ileriydi. Obez olgularımızın bazal LH değeri normal kilolu olgulara göre daha yüksek saptandı. Obez olgularda tanısal bazal LH değeri 0.79 U/L olarak belirlenirken, uyarılmış LH değeri 10.45 U/L ve uyarılmış FSH değeri 15.65 U/L olarak saptanmıştır. Meme evresi-2 olan bireylerde VKİ sınıflamasına göre yapılan ROC analizi sonucunda, uyarılmış FSH ve LH değerlerinin istatistiksel olarak anlamlı olduğu

bulunmuştur ve kesim noktası (cut-off point) sırasıyla 20.25 ve 9.95 olarak tespit edilmiştir.

Çocukluk çağı ve ergenlik dönemi obezitesi son yıllarda halk sağlığı sorunu olarak karşımıza çıkmaktadır. Dünya çapında obezite prevalansında artış mevcuttur, Türk çocuk ve ergenlerde aşırı kilo ve obezite prevalansına ilişkin ülke çapında bir sayı olmamasına rağmen, 2000 ve 2010 yılları arasında ülkenin farklı bölgelerinde yapılan çeşitli yerel çalışmalar, 6-16 yaş arası çocuklarda aşırı kilo ve obezite için sırasıyla %10,3-%17,6 ve %1,9-%7,8 arasında değişen prevalans oranları göstermiştir (102).

Puberte ve obezite ilişkisi son yıllarda üstünde çok sık durduğumuz bir sağlık sorunudur. Bu ilişki SPP tedavisi alan hastalar arasındaki istatistiğe de yansımıştır. SPP ile obezite sıklığının araştırıldığı çalışmalara baktığımızda Aka ve ark. 2020 yılında yayınlanan çalışmasında SPP tedavisi alan hastalarda obezite sıklığını %7.4 olarak görmüştür (103) aynı şekilde Vurallı ve ark. 2020 yılında yayınladıkları çalışmada bu oran %10 (104) Park ve ark. 2018 yılında yayınladıkları çalışmada %11.9 (105) Wolters ve ark. 2012 de yayınlanan çalışmada %16 (68) Palmert ve ark. çalışmasında bu oran %22 (106) Yang ve ark. %23.4 (107) Kara'nın yaptığı çalışmada %25 (108) Polat ve ark. yaptığı çalışmada bu oran %17 (109) olarak görülmüştür. Mevcut veriler ile karşılaştırıldığında çalışmamız literatür ile uyumlu olup çalışmaya katılan hastaların %18.7 si obez olduğu görülmüştür.

Çalışmamızda SPP nedeniyle tanı ve tedavi alan hastaların yaş ortalaması sırasıyla 8.2 ± 0.9 yıl ve 8.5 ± 0.9 yıl olarak bulunmuştur. SPP tanılı hastaların tanı ve tedavi yaşları yıllara ve ülkelere göre farklılık göstermektedir. Tedavi yaşını Heger ve ark. 1999 da Almanya'da 50 hasta ile yaptıkları bir çalışmada 6.2 ± 2.0 yıl (110) Corripio ve ark. İspanya 'da 333 hasta ile yaptıkları çalışmada 7.33 ± 0.79 yıl (111), Giabicani ve ark. 2013 yılında Fransa'da 493 SPP tanılı kız hastada yaptıkları çalışmada 7.55 ± 1.44 yıl (112) Lee ve ark. 2012 yılında Kore'de 38 hasta ile yaptıkları çalışmada 7.93 ± 0.77 yıl (113) yine Lee ve ark. 2018 yılında 84 hasta ile yaptıkları çalışmada 8.2 ± 0.6 yıl (114) Fuld ve ark. 2011 yılında ABD'de 54 hasta ile yaptıkları çalışmada 8.09 ± 2.1 yıl (64) bulmuştur. Türkiye'de yapılan çalışmalarda ise tedavi başlangıç yaşı Vurallı ve ark. 2020 yılında Ankara'da 138 hasta ile yaptığı çalışmada $8,5 \pm 1,0$ yıl (104), Onat ve ark. 2020 yılında Ankara'da 54 hasta ile yaptığı çalışmada

8.37±0.97 yıl (115) Kara 2019 yılında Bursa’da 61 hasta ile yaptığı çalışmada 8.7±0.6 yıl (108), İstanbullu ise 2023 yılında İstanbul’da yaptığı çalışmada 8,39±0,85 yıl (116) bulmuştur. Çalışmamız ülkemizdeki çalışmalarla karşılaştırıldığında benzer tedavi yaşı bulunmuş ancak gelişmiş ülkelerle kıyaslandığında tedaviye başlama yaşının yüksek olduğu saptanmıştır. SPP tanı yaşı genetik, etnik farklılıklar, coğrafi düzen, sosyoekonomik düzey, metabolik hız, evlat edinilme, stres durumlarıyla ilişkili olduğu bilinmektedir. Pandemi döneminde yapılan çalışmalarda ise sebebin Covid -19 pandemisi olabileceği görüş olarak ortaya sunulmuştur. Covid-19 pandemisi ile PP ilişkisi son yıllarda araştırma konusu olmuş bu konuda birçok çalışma yapılmıştır. Bunlardan birkaç tanesi; Barberi ve ark. İtalya’da Kasım 2022’de yayınladıkları çalışmada karantina öncesi dönem ve karantina dönemi karşılaştırılmış, pandemi sonrası SPP tanı sayısında artış olduğu ve tanı yaşının önceki döneme göre artış gösterdiği belirtilmiştir (117–119) Literatürde yer alan çalışmalarda bazı çalışmalarda ise pandemi dönemindeki olguların daha erken dönemde başvurduğunu bildirmektedir (120–122). Türkiye’de pandemi sonrası İzmir merkezli yapılan bir çalışmada pandemi sonrası SPP tanısı alan hastaların sıklığının arttığı görülmüş ancak tanı alma yaşı olarak pandemi öncesi dönemle bir fark görülmemiştir (123,124) Ülkemizde tanı ve tedavi yaşını düşürmek adına aile bilgilendirilmesinin artırılması, aile hekimlerinin ve klinisyenlerin farkındalığının artırılması, çocuk endokrinoloji değerlendirmesi için geç başvuruların önüne geçilmesi gerekmektedir.

Çocukluk çağı obezitesinin artışı ile ergenlik yaşının düştüğü görülmüştür. Yapılan birçok çalışma fazla kilo ve obezitenin erken ergenlik zamanlamasıyla ilişkili olduğu gösterilmiştir (92,125–127) Bunun yanın sıra çalışmamızda obez ve fazla kilolu olguların başvuru yaşları normal kilolu olgularla benzer saptanırken meme Tanner evrelemesinin daha ileri olduğunu saptadık. Bu durum obez ve ve fazla kilolu olguların ailelerinin glandüler ve lipomatöz dokuyu ayırt edemeyip geç başvurması ile ilişkilendirilebilir. Fazla kilolu ve obez çocuklarda erken ergenlik açısından nasıl muayene edilmesi gerektiği muayenede nelere dikkat edilmesi gerektiği son yıllarda tekrar gözden geçirilmiştir. Bu alandaki çalışmalar lipomasti ile glandüler dokunun ayrımının yapılması gerektiğidir (7) (128). Tüm bu bilgiler ışığında obez çocukların poliklinik başvurusunda detaylı muayenesinin yapılması gerekmektedir.

Obez olgularımızda normal kilolu olgulara göre literatür ile de uyumlu olarak boyları daha uzun ve kemik yaşları daha ileri saptandı (112,128,129) Giabicani ve ark. 2013 yılında yayınladıkları 493 kız ile yaptıkları çalışmada obezite ile LH salgılanması arasında ilişki bulunmamış obezitenin KY’da ilerleme ve adrenarş ile ilişkili olduğunu saptamışlardır (112). Obez bireylerde artan insülin ve insülin benzeri büyüme faktörleri, kemik yaşının ilerlemesine ve boy uzunluğunun artmasına katkıda bulunur. Obeziteyle ilişkili yüksek leptin seviyeleri ve adipoz dokunun androjenleri östrojenlere dönüştürme kapasitesinin artışı, kemik yaşının ilerlemesine ve dolayısıyla erken yaşta büyümenin hızlanmasına yol açabilir. Bu mekanizmaların anlaşılması, obez çocuklarda büyüme ve gelişim üzerine olan etkilerinin daha etkili bir şekilde yönetilmesi için kritik öneme sahiptir.

SPP için bazal LH testi ve LHRH testi tanıyı desteklemek için kullanılmaktadır (130). Bazal LH değerleri tanısal iken GnRH testi altın standarttır. Çalışmamızda başvuru bazal LH değeri ortalaması $1,38 \pm 2,20$ U/L olarak saptanırken Literatürdeki diğer çalışmalara baktığımızda Çatlı ve ark. $0,94 \pm 1,10$ U/L (131), Vurallı ve ark. $1,3 \pm 0,9$ U/L (104), Corripio ve ark. $1,86 \pm 1,10$ (111) olarak bulmuştur. Çalışmamızda bazal LH değerinin tanı değerinden yüksek bulunması hastaların başvurularının geç olması ve ilerlemiş pubertal gelişim ile ilişkilendirildi. SPP sebebiyle tedavi alan hastaların LHRH uyarı testi sonuçlarını içeren çalışmalar incelendiğinde uyarılmış LH değerini Lee ve ark. $13,3 \pm 14,0$ IU/L ve $22,87 \pm 12,61$ U/L (114,132) Giabicani ve ark. $11,19 \pm 4,37$ U/L (112) olarak bulmuşlardır. Uyarılmış LH/FSH oranını Lee ve ark. $1,37 \pm 0,86$ U/L (132) Giabicani ve ark. $0,9 \pm 1,12$ U/L olarak bulmuşlardır. Çalışmamızda Uyarılmış LH ortalaması $14,08 \pm 10,80$ U/L olarak bulunmuştur. Uyarılmış LH/FSH oranı $1,03 \pm 2,22$ U/L olarak saptanmış literatür ile benzer sonuçlar görülmüştür.

Obez olgularımızın bazal LH değeri normal kilolu olgulara göre daha yüksek saptandı ve obez olgularımızda tanısal bazal LH değeri $0,79$ U/L saptandı. Ancak obez olgularda puberteye giriş LH değerinin normal kilolu akranlarına göre daha baskılı olduğu düşünülmektedir (112,133,134) Bu durum adipositlerde aromataz aktivitesinde artış sonucu periferik E2 seviyesi artışa neden olması ve bunun sonucunda negatif feedback ile GnRH salınımını baskılanması ile açıklanmaktadır

(135) Bazal LH ve uyarılmış LH düzeylerinde ülkemizden Önder ve ark. (136) ve Polat ve ark. (109) yapmış olduğu çalışmada fark saptanmamıştır.

GnRH tedavisi ile ilgili en çok araştırılan konulardan biri de tedavinin VKİ üzerine etkisidir. Artan VKİ ile erken puberte arasında doğrudan ilişki varken (137) GnRH tedavisinin VKİ üzerine etkisi ile ilgili çalışmalar net sonuçlar vermemiştir. Literatürde Zhao ve ark. nın 618 olguyu (%26.5 obez) VKİ lerine göre karşılaştırdıkları çalışmada bazal LH değerinde obez olgularda yüksek saptanmıştır (50).Bizim çalışmamızda bu durum leptinin LH'ı direk uyarmasından kaynaklanmış olabilir (91). Ayrıca obez olgularda tanısal uyarılmış LH değeri 10.45 U/L idi. Normal şartlar altında Uyarılmış LH > 5 U/L SPP için tanı koydurucuyken bizim çalışmamızda bulmuş olduğumuz 10,45 U/L değerinin vaka atlama konusunda yüksek olduğu kanaatindeyiz.

Çalışmamızda vakalarımızı meme evrelemesine göre gruplandırmasında Meme Tanner evre 2 olan obez olgular için cut off uyarılmış LH değeri 9.95 U/L olarak saptanırken Meme evresi 3 ve 4 olan bireylerde VKİ'ne göre bakılan ROC analizinde anlamlı farklılık saptanmamıştır. Bu durum obez olgularda LH'nın yüksek saptanmasının tanı anında meme Tanner evrelemesi ileri olmasından kaynaklanmadığını da göstermektedir.

McCartney ve ark. 2009 yılında yayınladıkları çalışmada obez kız çocuklarında prepubertal ve erken puberte döneminde LH düzeylerinde düşme, puberte döneminde LH seviyesinde artış saptamışlardır (133), Lee ve ark. 2016 yılında yayınladıkları 981 kız çocuğunda yaptıkları çalışmada tüm Tanner evre 2 ve 3 olan olgularda VKİ artarken uyarılmış LH değerini düşük saptanmıştır ancak Tanner Evre 4'te bu ilişki saptanamamıştır (134). Önder ve ark. çalışmasında meme Tanner evre 2 ve evre 3 olup normal kilolu, fazla kilolu ve obez olan olguların bazal ve uyarılmış FSH ve LH değerlerini benzer bulmuşlardır.

Çalışmamızın kısıtlıkları hipotalamo-hipofizyel-gonad aksında hipotatamik bölgede yer alan GnRH aktive ve inhibe edici nöropeptit ve özellikle leptin çalışılmadı. Literatürde paylaşılan bilgileri aksine obez olgularda bazal ve uyarılmış LH değerlerinin yüksek saptadığımız çalışmamızda bu fizyopatolojiyi aydınlatılmasını sağlayıcı bilgiler edinebilirdik. Bir diğer kısıtlılık ise çalışmamıza dahil edilen olguların çoğunluğu Covid-

19 pandemisine denk gelmesi ve epigenetik olarak sürecin akışını değiştirebilme potansiyeli olan bir etki altında değerlendirmelerimizi yapmış olduk.



6. SONUÇ

1. Çalışmamız, Ankara Bilkent Şehir Hastanesi Çocuk Endokrinoloji Kliniğince 2019 Ağustos ayı ile 2023 Ağustos ayı arasında SPP tanısı alıp tedavi başlanan 1014 kız hasta ile gerçekleştirilmiştir.
2. Çalışmamıza dahil edilen hastaların başvurularında takvim yaşı, kemik yaşı, antropometrik özellikleri, tanı bazal LH, FSH, E2 düzeyleri ve pelvik ultrasonografik (USG) bulguları değerlendirilmiştir.
3. Hastalar VKİ'ne göre gruplandırılmış hastaların pubertal gelişimleri ve laboratuvar bulguları gruplar arasında değerlendirilmiştir.
4. Olguların %18.7 si obez çocuklar olup obezite prevelansı literatür ile uyumlu bulunmuştur.
5. Elde ettiğimiz bulgularla obez çocukların normal kilolu akranlarına göre ergenlikte daha ileri kemik yaşı daha uzun boyda oldukları ve meme evresinin daha ilerde olduğunu gördük.
6. Obez olgularımızın bazal LH değeri normal kilolu olgulara göre daha yüksek saptanmıştır. Obez olgularda tanısal bazal LH değeri 0.79 U/L, uyarılmış LH değeri 10.45 U/L olarak belirlenmiştir. Bazal LH'daki bu yüksekliği olguların geç başvurusu ile ilişkili olduğu düşüncesindeyiz. Normal şartlar altında Uyarılmış LH > 5 U/L SPP için tanı koydurucuyken bizim çalışmamızda bulmuş olduğumuz 10,45 U/L değerinin vaka atlama konusunda yüksek olduğu kanaatindeyiz.
7. Çalışmamızda SPP nedeniyle tanı ve tedavi alan hastaların yaş ortalaması sırasıyla 8.2 yıl ve 8,5 yıl olarak bulunmuştur. Çalışmamız ülkemizdeki çalışmalarla karşılaştırıldığında benzer tedavi yaşı bulunmuş ancak gelişmiş ülkelerle kıyaslandığında tedaviye başlama yaşının yüksek olduğu saptanmıştır.
8. Çalışmamızın kısıtlılıkları obez olgularda fizyopatolojide önemli rol oynayan leptin, insülin, testosteron, seks hormon bağlayıcı globülin (SHBG), GnRH aktive ve inhibe edici nöropeptit düzeylerine bakamadık.

9. Çalışmamızın güçlü yanı bildiğimiz kadarıyla literatürde SPP' li obez olgularda, bazal LH değerinin normal kilolu olgulara göre yüksek saptandığı en fazla olguya sahip vaka serisidir.



7. KAYNAKÇA

1. Marshall WA, Tanner JM. Variations in Pattern of Pubertal Changes in Girls [Internet]. Arch. Dis. Childh. 1969. Erişim adresi: <http://adc.bmj.com/>
2. Kuiri-Hänninen T, Sankilampi U, Dunkel L. Activation of the hypothalamic-pituitary-gonadal axis in infancy: Minipuberty. C. 82, Hormone Research in Paediatrics. S. Karger AG; 2014. s. 73-80.
3. Huhtaniemi IT, Howard S, Dunkel L, Anderson RA. The Gonadal Axis: A Life Perspective. İçinde: Hormones, Brain and Behavior. Elsevier; 2017. s. 3-58.
4. Üniversitesi F, Fakültesi T, Dalı FA. PUBERTE NÖROENDOKRİNOLOJİSİ VE GONADOTROPİN SALGILATICI HORMON NÖRONLARI.
5. Brook's Clinical Pediatric Endocrinology.
6. Voutilainen R, Jääskeläinen J. Premature adrenarche: Etiology, clinical findings, and consequences. J Steroid Biochem Mol Biol. Ocak 2015;145:226-36.
7. Kaplowitz P, Bloch C. Evaluation and referral of children with signs of early puberty. Pediatrics. 01 Ocak 2016;137 (1).
8. Sperling MA. SPERLING PEDIATRIC ENDOCRINOLOGY. 2021.
9. Frontmatter. Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism. 2023;36 (12): i-iii. <https://doi.org/10.1515/jpem-2023-frontmatter12>.
10. Roche, A, Wellens, R, Attie, K, Siervogel, R. The Timing of Sexual Maturation in a Group of US White Youths. Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism. 1995;8 (1): 11-18. <https://doi.org/10.1515/JPEM.1995.8.1.11>.
11. Marshall WA, Tanner JM. Variations in Pattern of Pubertal Changes in Girls [Internet]. Arch. Dis. Childh. 1969. Erişim adresi: <http://adc.bmj.com/>
12. Muir A. Precocious Puberty [Internet]. Erişim adresi: <http://pedsinreview.aappublications.org/>
13. Bundak R, Darendeliler F, Günöz H, Baş F, Saka N, Neyzi O. Puberty and Pubertal Growth in Healthy Turkish Girls: No evidence for secular trend. J Clin Res Pediatr Endocrinol. 10 Ocak 2011;1 (1):8-14.
14. Styne DM, Grumbach MM. Physiology and Disorders of Puberty.
15. Badiu C MD, PhD. WILLIAMS TEXTBOOK OF ENDOCRINOLOGY. Acta Endocrinol (Buchar). 2019 Jul-Sep;15 (3):416. doi: 10.4183/aeb.2019.416. PMID: PMC6992389.
16. Sultan C, Gaspari L, Maimoun L, Kalfa N, Paris F. Disorders of puberty. C. 48, Best Practice and Research: Clinical Obstetrics and Gynaecology. Bailliere Tindall Ltd; 2018. s. 62-89.

17. Shalitin S, Gat-Yablonski G. Associations of Obesity with Linear Growth and Puberty. C. 95, *Hormone Research in Paediatrics*. S. Karger AG; 2022. s. 120-36.
18. Reinehr T, Roth CL. Is there a causal relationship between obesity and puberty? C. 3, *The Lancet Child and Adolescent Health*. Elsevier B.V.; 2019. s. 44-54.
19. Castellano JM, Tena-Sempere M. Metabolic control of female puberty: potential therapeutic targets. C. 20, *Expert Opinion on Therapeutic Targets*. Taylor and Francis Ltd; 2016. s. 1181-93.
20. Burt Solorzano CM, McCartney CR. Obesity and the pubertal transition in girls and boys. C. 140, *Reproduction*. 2010. s. 399-410.
21. Morris DH, Jones ME, Schoemaker MJ, Ashworth A, Swerdlow AJ. Familial concordance for age at menarche: analyses from the Breakthrough Generations Study. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 14 Mayıs 2011;25 (3):306-11.
22. Palmert MR, Boepple PA. Variation in the Timing of Puberty: Clinical Spectrum and Genetic Investigation. *J Clin Endocrinol Metab*. Haziran 2001;86 (6):2364-8.
23. Perry JRB, Day F, Elks CE, Sulem P, Thompson DJ, Ferreira T, vd. Parent-of-origin-specific allelic associations among 106 genomic loci for age at menarche. *Nature*. 23 Ekim 2014;514 (7520):92-7.
24. Delemarre-van de Waal HA, van Coeverden SCCM, Engelbregt MJT. Factors Affecting Onset of Puberty. *Horm Res Paediatr*. 2002;57 (Suppl. 2):15-8.
25. Delemarre-van de Waal H. *Secular Trend of Timing of Puberty. İçinde: Abnormalities in Puberty*. Basel: KARGER; 2005. s. 1-14.
26. Euling SY, Selevan SG, Pescovitz OH, Skakkebaek NE. Role of Environmental Factors in the Timing of Puberty. *Pediatrics*. 01 Şubat 2008;121 (Supplement_3):S167-71.
27. Schoeters G, Den Hond E, Dhooze W, Van Larebeke N, Leijts M. Endocrine Disruptors and Abnormalities of Pubertal Development. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 22 Şubat 2008;102 (2):168-75.
28. Özen S, Darcan Ş. Effects of Environmental Endocrine Disruptors on Pubertal Development. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 05 Mart 2011;3 (1):1-6.
29. Leonardi A, Cofini M, Rigante D, Lucchetti L, Cipolla C, Penta L, vd. The Effect of Bisphenol A on Puberty: A Critical Review of the Medical Literature. *Int J Environ Res Public Health*. 10 Eylül 2017;14 (9):1044.
30. Buluş AD, Aşci A, Erkekoglu P, Balci A, Andiran N, Koçer-Gümüşel B. The evaluation of possible role of endocrine disruptors in central and peripheral precocious puberty. *Toxicol Mech Methods*. 01 Eylül 2016;26 (7):493-500.

31. Magarey AM, Boulton TJ, Chatterton BE, Schultz C, Nordin BE, Cockington RA. Bone growth from 11 to 17 years: relationship to growth, gender and changes with pubertal status including timing of menarche. *Acta Paediatr.* 1999 Feb;88 (2):139-46. doi: 10.1080/08035259950170286. PMID: 10102144.
32. Tanner JM, Whitehouse RH, Marshall WA, Carter BS. Prediction of adult height from height, bone age, and occurrence of menarche, at ages 4 to 16 with allowance for midparent height. *Arch Dis Child.* 1975 Jan;50 (1):14-26. doi: 10.1136/adc.50.1.14. PMID: 164838; PMCID: PMC1544488.
33. Volta C, Bernasconi S, Cisternino M, Buzi F, Ferzetti A, Street ME, Da Milano AM. Isolated premature thelarche and thelarche variant: clinical and auxological follow-up of 119 girls. *J Endocrinol Invest.* 1998 Mar;21 (3):180-3. doi: 10.1007/BF03347298. PMID: 9591214.
34. Voutilainen R, Jääskeläinen J. Premature adrenarche: Etiology, clinical findings, and consequences. *J Steroid Biochem Mol Biol.* Ocak 2015;145:226-36.
35. Evans P. TRANSIENT SEXUAL PRECOCITY IN GIRLS. *The Lancet.* Mart 1954;263 (6812):599-601.
36. Brosens I, Benagiano G. Clinical significance of neonatal menstruation. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology.* Ocak 2016;196:57-9.
37. Carel JC, Léger J. Precocious Puberty. *New England Journal of Medicine.* 29 Mayıs 2008;358 (22):2366-77.
38. Carel JC, Léger J. Precocious Puberty [Internet]. C. 358, *N Engl J Med.* 2008. Erişim adresi: www.nejm.org
39. Brito VN, Spinola-Castro AM, Kochi C, Kopacek C, Silva PCA da, Guerra-Júnior G. Central precocious puberty: revisiting the diagnosis and therapeutic management. *Arch Endocrinol Metab.* Nisan 2016;60 (2):163-72.
40. Berberoğlu M. Precocious Puberty and Normal Variant Puberty: Definition, etiology, diagnosis and current management - Review. *J Clin Res Pediatr Endocrinol.* 05 Haziran 2009;1 (4):164-74.
41. Delemarre-van de Waal H. Secular Trend of Timing of Puberty. İçinde: *Abnormalities in Puberty.* Basel: KARGER; 2005. s. 1-14.
42. Bradley SH, Lawrence N, Steele C, Mohamed Z. Precocious puberty. *The BMJ.* 2020;368.
43. Sultan C, Gaspari L, Kalfa N, Paris F. Clinical Expression of Precocious Puberty in Girls. İçinde 2012. s. 84-100.
44. Brito VN, Spinola-Castro AM, Kochi C, Kopacek C, Silva PCA da, Guerra-Júnior G. Central precocious puberty: revisiting the diagnosis and therapeutic management. *Arch Endocrinol Metab.* Nisan 2016;60 (2):163-72.

45. Archana S. Kotal; Sehar Ejaz2. national library of medicine. 2023. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK544313/>.
46. Mogensen SS, Aksglaede L, Mouritsen A, Sørensen K, Main KM, Gideon P, vd. Pathological and Incidental Findings on Brain MRI in a Single-Center Study of 229 Consecutive Girls with Early or Precocious Puberty. *PLoS One*. 12 Ocak 2012;7 (1):e29829.
47. Latronico AC, Brito VN, Carel JC. Causes, diagnosis, and treatment of central precocious puberty. *Lancet Diabetes Endocrinol*. Mart 2016;4 (3):265-74.
48. Papadimitriou A, Beri D, Tsialla A, Fretzayas A, Psychou F, Nicolaidou P. Early growth acceleration in girls with idiopathic precocious puberty. *J Pediatr*. Temmuz 2006;149 (1):43-6.
49. Kletter GB, Klein KO, Wong YY. A Pediatrician's Guide to Central Precocious Puberty. *Clin Pediatr (Phila)*. 14 Mayıs 2015;54 (5):414-24.
50. Zhao Y, Hou L, Gao H jie, Zhan D, Zhang C, Luo X ping. Independent relationship between body mass index and LH peak value of GnRH stimulation test in ICPP girls: A cross-sectional study. *Journal of Huazhong University of Science and Technology [Medical Sciences]*. 08 Ağustos 2017;37 (4):556-62.
51. Alikasifoglu A, Vuralli D, Gonc EN, Ozon A, Kandemir N. Changing Etiological Trends in Male Precocious Puberty: Evaluation of 100 Cases with Central Precocious Puberty over the Last Decade. *Horm Res Paediatr*. 2015;83 (5):340-4.
52. Brito VN, Batista MC, Borges MF, Latronico AC, Kohek MBF, Thirone ACP, vd. Diagnostic Value of Fluorometric Assays in the Evaluation of Precocious Puberty*. *J Clin Endocrinol Metab*. 01 Ekim 1999;84 (10):3539-44.
53. Mogensen SS, Aksglaede L, Mouritsen A, Sørensen K, Main KM, Gideon P, vd. Diagnostic Work-Up of 449 Consecutive Girls Who Were Referred to be Evaluated for Precocious Puberty. *J Clin Endocrinol Metab*. Mayıs 2011;96 (5):1393-401.
54. Partsch C, Heger S, Sippell WG. Management and outcome of central precocious puberty. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 05 Şubat 2002;56 (2):129-48.
55. S Wacharasindhu, Srivuthana S, S Aroonparkmongkol, V Shotelersuk. Wacharasindhu S, Srivuthana S, Aroonparkmongkol S, Shotelersuk V. A cost-benefit of gnRH stimulation test in diagnosis of central precocious puberty (CPP). *J Med Assoc Thai*. 2000 Sep;83 (9):1105-11. PMID: 11075980. j.mec.assoc.thai. 2000;
56. Rosenfield RL, Bordini B, Yu C. Comparison of Detection of Normal Puberty in Girls by a Hormonal Sleep Test and a Gonadotropin-Releasing Hormone Agonist Test. *J Clin Endocrinol Metab*. 01 Nisan 2013;98 (4):1591-601.
57. Bayer LM. RADIOGRAPHIC ATLAS OF SKELETAL DEVELOPMENT OF THE HAND AND WRIST: Second Edition. *Calif Med*. 1959 Jul;91 (1):53. PMID: 1577858.

58. Bayley N, Pinneau SR. Tables for predicting adult height from skeletal age: Revised for use with the greulich-pyle hand standards. *J Pediatr.* Nisan 1952;40 (4):423-41.
59. de Vries L, Horev G, Schwartz M, Phillip M. Ultrasonographic and clinical parameters for early differentiation between precocious puberty and premature thelarche. *Eur J Endocrinol.* Haziran 2006;154 (6):891-8.
60. Zwiebel WJ, Murray KA. Imaging assessment of pubertal disorders. *Seminars in Ultrasound, CT and MRI.* 01 Ağustos 1995;16 (4):296-303.
61. nurçin saka, teoman akçay. çocuk endokrinolojisinde uzlaş. C. 1. 2015. 42 s.
62. Antoniazzi F, Zamboni G. Central Precocious Puberty. *Pediatric Drugs.* 2004;6 (4):211-31.
63. Heger S, Müller M, Ranke M, Schwarz HP, Waldhauser F, Partsch CJ, vd. Long-term GnRH agonist treatment for female central precocious puberty does not impair reproductive function. *Mol Cell Endocrinol.* Temmuz 2006;254-255:217-20.
64. Fuld K, Chi C, Neely EK. A Randomized Trial of 1- and 3-Month Depot Leuprolide Doses in the Treatment of Central Precocious Puberty. *J Pediatr.* Aralık 2011;159 (6):982-987.e1.
65. Yang J, Song Q, Gao S, Gao Y, Shang X, Li G, vd. Efficacy of Leuprorelin 3-Month Depot (11.25 mg) Compared to 1-Month Depot (3.75 mg) for Central Precocious Puberty in Chinese Girls: A Prospective Cohort Study. *Int J Endocrinol.* 22 Aralık 2022;2022:1-8.
66. Carel JC, Blumberg J, Seymour C, Adamsbaum C, Lahlou N, __. Three-month sustained-release triptorelin (11.25 mg) in the treatment of central precocious puberty. *Eur J Endocrinol.* Ocak 2006;154 (1):119-24.
67. Anik A, Çatli G, Abaci A, Böber E. Effect of gonadotropin-releasing hormone agonist therapy on body mass index and growth in girls with idiopathic central precocious puberty. *Indian J Endocrinol Metab.* 2015;19 (2):267.
68. Wolters B, Lass N, Reinehr T. Treatment with Gonadotropin-Releasing Hormone Analogues: Different Impact on Body Weight in Normal-Weight and Overweight Children. *Horm Res Paediatr.* 2012;78 (5-6):304-11.
69. Lazar L, Phillip M. Pubertal Disorders and Bone Maturation. *Endocrinol Metab Clin North Am.* Aralık 2012;41 (4):805-25.
70. Guaraldi F, Beccuti G, Gori D, Ghizzoni L. MANAGEMENT OF ENDOCRINE DISEASE: Long-term outcomes of the treatment of central precocious puberty. *Eur J Endocrinol.* Mart 2016;174 (3):R79-87.
71. Di Cesare M, Sorić M, Bovet P, Miranda JJ, Bhutta Z, Stevens GA, vd. The epidemiological burden of obesity in childhood: a worldwide epidemic requiring urgent action. *BMC Med.* 25 Aralık 2019;17 (1):212.

72. Winck AD, Heinzmann-Filho JP, Soares RB, da Silva JS, Woszezenki CT, Zanatta LB. Efeitos da obesidade sobre os volumes e as capacidades pulmonares em crianças e adolescentes: uma revisão sistemática. *Revista Paulista de Pediatria*. Mart 2016;
73. Stabouli S, Erdine S, Suurorg L, Jankauskienė A, Lurbe E. Obesity and Eating Disorders in Children and Adolescents: The Bidirectional Link. *Nutrients*. 29 Kasım 2021;13 (12):4321.
74. Kumar S, Kelly AS. Review of Childhood Obesity. *Mayo Clin Proc*. Şubat 2017;92 (2):251-65.
75. Koyuncuoğlu Güngör N. Overweight and Obesity in Children and Adolescents. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 05 Eylül 2014;129-43.
76. Hubbard VS. Defining overweight and obesity: what are the issues? *Am J Clin Nutr*. Kasım 2000;72 (5):1067-8.
77. Lustig RH. Pediatric Endocrine Disorders of Energy Balance. *Rev Endocr Metab Disord*. Aralık 2005;6 (4):245-60.
78. Anderson LN, Carsley S, Lebovic G, Borkhoff CM, Maguire JL, Parkin PC, vd. Misclassification of child body mass index from cut-points defined by rounded percentiles instead of Z-scores. *BMC Res Notes*. 28 Aralık 2017;10 (1):639.
79. Ash T, Agaronov A, Young T, Aftosmes-Tobio A, Davison KK. Family-based childhood obesity prevention interventions: a systematic review and quantitative content analysis. *International Journal of Behavioral Nutrition and Physical Activity*. 24 Aralık 2017;14 (1):113.
80. Felső R, Lohner S, Hollódy K, Erhardt É, Molnár D. Relationship between sleep duration and childhood obesity: Systematic review including the potential underlying mechanisms. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*. Eylül 2017;27 (9):751-61.
81. Kawasaki M, Arata N, Miyazaki C, Mori R, Kikuchi T, Ogawa Y, vd. Obesity and abnormal glucose tolerance in offspring of diabetic mothers: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 12 Ocak 2018;13 (1):e0190676.
82. Abarca-Gómez L, Abdeen ZA, Hamid ZA, Abu-Rmeileh NM, Acosta-Cazares B, Acuin C, vd. Worldwide trends in body-mass index, underweight, overweight, and obesity from 1975 to 2016: a pooled analysis of 2416 population-based measurement studies in 128·9 million children, adolescents, and adults. *The Lancet*. Aralık 2017;390 (10113):2627-42.
83. Kumar S, Kelly AS. Review of Childhood Obesity. *Mayo Clin Proc*. Şubat 2017;92 (2):251-65.
84. Li W, Liu Q, Deng X, Chen Y, Liu S, Story M. Association between Obesity and Puberty Timing: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Environ Res Public Health*. 24 Ekim 2017;14 (10):1266.
85. Aksglaede L, Juul A, Olsen LW, Sørensen TIA. Age at Puberty and the Emerging Obesity Epidemic. *PLoS One*. 24 Aralık 2009;4 (12):e8450.

86. Liu Y, Yu T, Li X, Pan D, Lai X, Chen Y, vd. Prevalence of precocious puberty among Chinese children: a school population-based study. *Endocrine*. 02 Mayıs 2021;72 (2):573-81.
87. Parent AS, Franssen D, Fudvoye J, Pinson A, Bourguignon JP. Current Changes in Pubertal Timing: Revised Vision in Relation with Environmental Factors Including Endocrine Disruptors. *İçinde* 2016. s. 174-84.
88. BIRO FM, KHOURY P, MORRISON JA. Influence of obesity on timing of puberty. *Int J Androl*. 07 Şubat 2006;29 (1):272-7.
89. Keen KL, Burich AJ, Mitsushima D, Kasuya E, Terasawa E. Effects of Pulsatile Infusion of the GABAA Receptor Blocker Bicuculline on the Onset of Puberty in Female Rhesus Monkeys¹. *Endocrinology*. 01 Kasım 1999;140 (11):5257-66.
90. Livadas S, Chrousos GP. Molecular and Environmental Mechanisms Regulating Puberty Initiation: An Integrated Approach. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 06 Aralık 2019;10.
91. Khodamoradi K, Parmar M, Khosravizadeh Z, Kuchakulla M, Manoharan M, Arora H. The role of leptin and obesity on male infertility. *Curr Opin Urol*. Mayıs 2020;30 (3):334-9.
92. Reinehr T, Roth CL. Is there a causal relationship between obesity and puberty? C. 3, *The Lancet Child and Adolescent Health*. Elsevier B.V.; 2019. s. 44-54.
93. Heras V, Castellano JM, Fernandois D, Velasco I, Rodríguez-Vazquez E, Roa J, vd. Central Ceramide Signaling Mediates Obesity-Induced Precocious Puberty. *Cell Metab*. Aralık 2020;32 (6):951-966.e8.
94. Reinehr T, Roth CL. Is there a causal relationship between obesity and puberty? C. 3, *The Lancet Child and Adolescent Health*. Elsevier B.V.; 2019. s. 44-54.
95. Neyzi O, Bundak R, Gökçay G, Günöz H, Furman A, Darendeliler F, vd. Reference Values for Weight, Height, Head Circumference, and Body Mass Index in Turkish Children. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 03 Aralık 2015;7 (4):280-93.
96. Hampl SE, Hassink SG, Skinner AC, Armstrong SC, Barlow SE, Bolling CF, vd. Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Treatment of Children and Adolescents With Obesity. *Pediatrics*. 01 Şubat 2023;151 (2).
97. Apter D, Bützow TL, Laughlin GA, Yen SS. Gonadotropin-releasing hormone pulse generator activity during pubertal transition in girls: pulsatile and diurnal patterns of circulating gonadotropins. *J Clin Endocrinol Metab*. Nisan 1993;76 (4):940-9.
98. Latronico AC, Brito VN, Carel JC. Causes, diagnosis, and treatment of central precocious puberty. C. 4, *The Lancet Diabetes and Endocrinology*. Lancet Publishing Group; 2016. s. 265-74.
99. Latronico AC, Brito VN, Carel JC. Causes, diagnosis, and treatment of central precocious puberty. C. 4, *The Lancet Diabetes and Endocrinology*. Lancet Publishing Group; 2016. s. 265-74.

100. Li W, Liu Q, Deng X, Chen Y, Liu S, Story M. Association between Obesity and Puberty Timing: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Environ Res Public Health*. 24 Ekim 2017;14 (10):1266.
101. Heger S, Partsch CJ, Sippell WG. Long-Term Outcome after Depot Gonadotropin-Releasing Hormone Agonist Treatment of Central Precocious Puberty: Final Height, Body Proportions, Body Composition, Bone Mineral Density, and Reproductive Function ¹. *J Clin Endocrinol Metab*. Aralık 1999;84 (12):4583-90.
102. Bereket A, Atay Z. Current Status of Childhood Obesity and its Associated Morbidities in Turkey. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 15 Mart 2012;4 (1):1-7.
103. Aka S. Comparison of Two Different GnRH Analogs' Impact on Final Height in Girls with Early Puberty: Triptorelin Acetate vs. Leuprolide Acetate. *Acta Endocrinologica (Bucharest)*. 2020;16 (4):402-8.
104. Vuralli D, Ozon ZA, Gonc EN, Alikasifoglu A, Kandemir N. Long-term effects of GnRH agonist treatment on body mass index in girls with idiopathic central precocious puberty. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*. 28 Ocak 2020;33 (1):99-105.
105. Park J, Hwang TH, Kim YD, Han HS. Longitudinal follow-up to near final height of auxological changes in girls with idiopathic central precocious puberty treated with gonadotropin-releasing hormone analog and grouped by pretreatment body mass index level. *Ann Pediatr Endocrinol Metab*. 31 Mart 2018;23 (1):14-20.
106. Palmert MR, Mansfield MJ, Crowley WF, Crigler JF, Crawford JD, Boepple PA. Is Obesity an Outcome of Gonadotropin-Releasing Hormone Agonist Administration? Analysis of Growth and Body Composition in 110 Patients with Central Precocious Puberty ¹. *J Clin Endocrinol Metab*. Aralık 1999;84 (12):4480-8.
107. Yang WJ, Ko KH, Lee KH, Hwang IT, Oh YJ. The different effects of gonadotropin-releasing hormone agonist therapy on body mass index and growth between normal-weight and overweight girls with central precocious puberty. *Ann Pediatr Endocrinol Metab*. 2017;22 (1):49.
108. özlem kara. KARA Ö. Evaluation of the Clinical Characteristics of the Girls with Central Precocious Puberty at Diagnosis and During Treatment. *Türkiye Çocuk Hast Derg*. 2019;13 (5):358-62.. *Turkish Journal of Pediatric disease*.
109. POLAT R. Evaluation of the association between precocious puberty and obesity. *Sakarya Medical Journal*. 06 Aralık 2022;
110. Heger S, Partsch CJ, Sippell WG. Long-Term Outcome after Depot Gonadotropin-Releasing Hormone Agonist Treatment of Central Precocious Puberty: Final Height, Body Proportions, Body Composition, Bone Mineral Density, and Reproductive Function ¹. *J Clin Endocrinol Metab*. Aralık 1999;84 (12):4583-90.

111. Corripio R, Soriano-Guillén L, Herrero FJ, Cañete R, Castro-Feijó L, Escribano A, vd. Changes in Body Mass Index in Girls with Idiopathic Central Precocious Puberty under Gonadotropin-Releasing Hormone Analogue Therapy: The Spanish Registry. *Horm Res Paediatr.* 2016;86 (3):154-60.
112. Giabicani E, Allali S, Durand A, Sommet J, Couto-Silva AC, Brauner R. Presentation of 493 Consecutive Girls with Idiopathic Central Precocious Puberty: A Single-Center Study. *PLoS One.* 30 Temmuz 2013;8 (7):e70931.
113. Lee SJ, Yang EM, Seo JY, Kim CJ. Effects of Gonadotropin-Releasing Hormone Agonist Therapy on Body Mass Index and Height in Girls with Central Precocious Puberty. *Chonnam Med J.* 2012;48 (1):27.
114. Lee HS, Yoon JS, Park KJ, Hwang JS. Increased final adult height by gonadotropin-releasing hormone agonist in girls with idiopathic central precocious puberty. *PLoS One.* 22 Ağustos 2018;13 (8):e0201906.
115. Şimşek Onat P. Effect of gonadotropin releasing hormone analog treatment on final height in girls aged 6-10 years with central precocious and early puberty. *Turk Pediatri Ars.* 2020;
116. SELVER EKLİOĞLU B, ATABEK ME, AKYÜREK N, SARIKAYA E. The Etiologic Distribution and Clinical Features of Cases Presenting with the Findings of Puberty to the Pediatric Endocrinology Clinic. *Turkish Journal of Pediatric Disease.* 15 Mart 2016;
117. Barberi C, Di Natale V, Assirelli V, Bernardini L, Candela E, Cassio A. Implicating factors in the increase in cases of central precocious puberty (CPP) during the COVID-19 pandemic: Experience of a tertiary centre of pediatric endocrinology and review of the literature. *Front Endocrinol (Lausanne).* 30 Kasım 2022;13.
118. Chen Y, Chen J, Tang Y, Zhang Q, Wang Y, Li Q, vd. Difference of Precocious Puberty Between Before and During the COVID-19 Pandemic: A Cross-Sectional Study Among Shanghai School-Aged Girls. *Front Endocrinol (Lausanne).* 21 Mart 2022;13.
119. Choi KH, Park SC. An increasing tendency of precocious puberty among Korean children from the perspective of COVID-19 pandemic effect. *Front Pediatr.* 25 Ağustos 2022;10.
120. Umamo GR, Maddaluno I, Riccio S, Lanzaro F, Antignani R, Giuliano M, vd. Central precocious puberty during COVID-19 pandemic and sleep disturbance: an exploratory study. *Ital J Pediatr.* 23 Aralık 2022;48 (1):60.
121. Mondkar SA, Oza C, Khadilkar V, Shah N, Gondhalekar K, Kajale N, vd. Impact of COVID-19 lockdown on idiopathic central precocious puberty – experience from an Indian centre. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism.* 26 Temmuz 2022;35 (7):895-900.

122. Yesiltepe Mutlu G, Eviz E, Haliloglu B, Kirmizibekmez H, Dursun F, Ozalkak S, vd. The effects of the covid-19 pandemic on puberty: a cross-sectional, multicenter study from Turkey. *Ital J Pediatr.* 13 Ağustos 2022;48 (1):144.
123. Acar S, Özkan B. Increased frequency of idiopathic central precocious puberty in girls during the COVID-19 pandemic: preliminary results of a tertiary center study. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism.* 23 Şubat 2022;35 (2):249-51.
124. Yüksek Acinikli K, Erbaş İM, Besci Ö, Demir K, Abacı A, Böber E. Has the Frequency of Precocious Puberty and Rapidly Progressive Early Puberty Increased in Girls During the COVID-19 Pandemic? *J Clin Res Pediatr Endocrinol.* 24 Ağustos 2022;14 (3):302-7.
125. Liu Y, Yu T, Li X, Pan D, Lai X, Chen Y, vd. Prevalence of precocious puberty among Chinese children: a school population-based study. *Endocrine.* 02 Mayıs 2021;72 (2):573-81.
126. Lee JM, Appugliese D, Kaciroti N, Corwyn RF, Bradley RH, Lumeng JC. Weight Status in Young Girls and the Onset of Puberty. *Pediatrics.* 01 Mart 2007;119 (3):e624-30.
127. Rosenfield RL, Lipton RB, Drum ML. Thelarche, Pubarche, and Menarche Attainment in Children With Normal and Elevated Body Mass Index. *Pediatrics.* 01 Ocak 2009;123 (1):84-8.
128. aylin kılınç uğurlu, mehmet boyraz. Are Obese Cases with Precocious Puberty Diagnosed L. İçinde: kılınç ugurlu aylin, editör. *european society for Pediatric Endocrinology.* 2022.
129. Lebrethon MC, Aganina A, Fournier M, Gérard A, Parent AS, Bourguignon JP. Effects of *In Vivo* and *In Vitro* Administration of Ghrelin, Leptin and Neuropeptide Mediators on Pulsatile Gonadotrophin-Releasing Hormone Secretion from Male Rat Hypothalamus Before and After Puberty. *J Neuroendocrinol.* 14 Mart 2007;19 (3):181-8.
130. Clinical value of basal serum gonadotropin levels in the diagnosis of precocious puberty in girls.
131. Catli G, Erdem P, Anik A, Abaci A, Bober E. Clinical and laboratory findings in the differential diagnosis of central precocious puberty and premature thelarche. *Turk Pediatri Ars.* 10 Nisan 2015;50 (1):20-6.
132. Lee PA, Klein K, Mauras N, Neely EK, Bloch CA, Larsen L, vd. Efficacy and Safety of Leuprolide Acetate 3-Month Depot 11.25 Milligrams or 30 Milligrams for the Treatment of Central Precocious Puberty. *J Clin Endocrinol Metab.* Mayıs 2012;97 (5):1572-80.
133. McCartney CR, Prendergast KA, Blank SK, Helm KD, Chhabra S, Marshall JC. Maturation of Luteinizing Hormone (Gonadotropin-Releasing Hormone) Secretion across Puberty: Evidence for Altered Regulation in Obese Peripubertal Girls. *J Clin Endocrinol Metab.* 01 Ocak 2009;94 (1):56-66.
134. Lee HS, Yoon JS, Hwang JS. Luteinizing Hormone Secretion during Gonadotropin-Releasing Hormone Stimulation Tests in Obese Girls with Central Precocious Puberty. *J Clin Res Pediatr Endocrinol.* 01 Aralık 2016;8 (4):392-8.

135. de Ridder CM, Thijssen JH, Bruning PF, Van den Brande JL, Zonderland ML, Erich WB. Body fat mass, body fat distribution, and pubertal development: a longitudinal study of physical and hormonal sexual maturation of girls. *J Clin Endocrinol Metab.* Ağustos 1992;75 (2):442-6.
136. Önder A, Eğitim G, Hastanesi A, Kliniği E, Kerim F, Cad G, vd. İdiyopatik Santral Puberte Prekokslu Kızlarda Luteinizan Hormon Seviyeleri ile Vücut Kitle İndeksi Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi Evaluation of the Relationship Between Luteinizing Hormone Levels and Body Mass Index in Girls with Idiopathic Central Precocious Puberty.
137. Wagner I V., Sabin MA, Pfäffle RW, Hiemisch A, Sergejev E, Körner A, vd. Effects of obesity on human sexual development. *Nat Rev Endocrinol.* 31 Nisan 2012;8 (4):246-54.

8. ÖZGEÇMİŞ

BİREYSEL BİLGİLER

Adı-Soyadı : Halise Mercan
Doğum yeri ve tarihi :
Uyruđu : Türkiye Cumhuriyeti
Medeni durumu : Bekâr
İletişim adresi ve telefonu :
Yabancı dili : İngilizce

Eđitimi

İnönü üniversitesi Tıp Fakóltesi (2019)

Unvanları

Doktor (2019)

Mesleki deneyim

Ankara Şehir Hastanesi (2020- halen devam etmekte)

Ordu/Ulubey Devlet Hastanesi – Pratisyen Hekim (2019-2020)

Üye Olduğu Bilimsel Kuruluşlar

Bilimsel ilgi alanları

1. Aralık 2021 Ankara, Ankara Şehir Hastanesi-Çocuk Acil ve Yođun Bakım Derneği, “Ankara Çocuk İleri Yaşam Desteđi Eğitimleri”, Katılımcı
2. Ocak 2022 Ankara, NRP (Neonatal Resusitasyon Programı) Kursu, Katılımcı

9. EKLER

EK-1: ETİK KURUL ONAYI



T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
İL SAĞLIK MÜDÜRLÜĞÜ
Ankara Bilkent Şehir Hastanesi
2 Nolu Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığı

Sayı : E.Kurul-E2-23-5418 No'lu çalışma

Ankara Bilkent Şehir Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Endokrinoloji Kliniği'nde yapılması planlanan; Prof. Dr. Mehmet POYRAZ'ın sorumlu araştırmacısı olduğu "Obez Santral Puberte Prekoks Olgularında Vücut Kitle İndeksine Göre Bazal ve Uyarılmış Gonadotropin Düzeylerinin Karşılaştırılması" konulu çalışma incelenmiş olup, Etik açıdan oy birliği ile uygun görülmüştür.

01/11/2023

Prof. Dr. Fuat Emre CANPOLAT
2 Nolu Etik Kurul Başkanı

Etik Kurul Sekreterliği Üniversiteler Mah. Bilkent Cad. No:1 Çankaya/Ankara İrtibat; 2nolu Etik Kurul: B.Özkan
K.Çetindağ
G.Uzun

Tel: 0 (312) 552 66 00 Dahili: 721197-721198

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Obez Santral Puberte Prekoks Olgularında Vücut Kitle İndeksine Göre Bazal ve Uyarılmış Gonadotropin Düzeylerinin Karşılaştırılması
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	-

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	Ankara Şehir Hastanesi 2 Nolu Klinik Araştırmalar Etik Kurul
	AÇIK ADRESİ:	Üniversiteler Mah. Bilkent Cad. No:1 ÇANKAYA /ANKARA
	TELEFON	0312 552 66 00
	FAKS	0312 552 99 82
	E-POSTA	ankarash.etikkurul2@saglik.gov.tr

BAŞVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Prof. Dr. Mehmet POYRAZ			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Çocuk Endokrinoloji Kliniği			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	Ankara Bilkent Şehir Hastanesi			
	VARSA İDARI SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI	-			
	DESTEKLEYİCİ	-			
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)	-			
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ	-			
	ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1	<input type="checkbox"/>		
		FAZ 2	<input type="checkbox"/>		
		FAZ 3	<input type="checkbox"/>		
FAZ 4		<input type="checkbox"/>			
Gözlemsel ilaç çalışması		<input type="checkbox"/>			
Tıbbi cihaz klinik araştırması		<input type="checkbox"/>			
İn vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları		<input type="checkbox"/>			
İlaç dışı klinik araştırma		<input type="checkbox"/>			
Diğer ise belirtiniz: Retrospektif Çalışma (Dr. Halise MERCAN'ın tezi)					
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ <input checked="" type="checkbox"/>	ÇOK MERKEZLİ <input type="checkbox"/>	ULUSAL <input type="checkbox"/>	ULUSLARARASI <input type="checkbox"/>	

2 Nolu Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Fuat Emre CANPOLAT
İmza:

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Obez Santral Puberte Prekoks Olgularında Vücut Kitle İndeksine Göre Bazal ve Uyarılmış Gonadotropin Düzeylerinin Karşılaştırılması
VARSÄ ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	-

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	Prof. Dr. Fuat Emre CANPOLAT

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişki			Katılım *	İmza
			E	K	E	H	E		
Prof. Dr. Fuat Emre CANPOLAT	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Neonatoloji	Ankara Bilkent Şehir Hastanesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>		
Prof. Dr. İlkan TATAR	Anatomi	Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>		
Prof. Dr. Dilek ŞAHİN	Kadın Hastalıkları ve Doğum /Perinatoloji	Ankara Bilkent Şehir Hastanesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>		
Prof. Dr. Mehmet Ali Nahit ŞENDUR	Tıbbi Onkoloji	Ankara Bilkent Şehir Hastanesi (YBÜ)	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>		
Prof. Dr. Bilgen BAŞGUT	Farmakoloji	Başkent Üniversitesi Eczacılık Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>		
Prof. Dr. Özlem Yılmaz TAŞDELEN	Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon	Ankara Bilkent Şehir Hastanesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>		
Prof. Dr. Bedia DİNÇ	Tıbbi Mikrobiyoloji	Ankara Bilkent Şehir Hastanesi (S.B.Ü)	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>		
Prof. Dr. Gülhan KURTOĞLU ÇELİK	Acil Tıp	Ankara Bilkent Şehir Hastanesi(YBÜ)	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>		
Prof. Dr. Dilek ÖZTAŞ	Halk Sağlığı	Ankara Bilkent Şehir Hastanesi (YBÜ)	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>		
Doç. Dr. Hayriye Gözde KANMAZ KUTMAN	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Neonatoloji	Ankara Bilkent Şehir Hastanesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>		
Doç. Dr. Ayça Tuba DUMANLI ÖZCAN	Anestezi ve Reanimasyon	Ankara Bilkent Şehir Hastanesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>		
Doç. Dr. Muhammet Kadri ÇOLAKOĞLU	Gastroenteroloji Cerrahisi	Ankara Bilkent Şehir Hastanesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>		
Sağ. Mens. Olm. Üye. Mehmet Hilmi ŞEÇİLMİŞ	İktisat Maliye	Emekli	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>		
Av. Mesut KELEKÇİBAŞI	Hukuk	Serbest Avukat	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>		
Mühendis Erhan BAYSAL	Biyomedikal Mühendis	Ankara Bilkent Şehir Hastanesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>		

*:Toplantıda Bulunma

2 Nolu Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı:Prof. Dr. Fuat Emre CANPOLAT
İmza: